Chapitre 15

Neurologie - Psychiatrie

15.1 Antimigraineux

15.1.1 Généralités

Physiopathologie de la céphalée migraineuse

Vasodilatation craniovasculaire

Rôle de la vasodilatation des artères extra-craniennes, dure-mère et scalp (blocage par tartrate d'ergotamine).

Réflexe axonal : Activation du système trigémino-vasculaire :

Fibres sensitives (de distribution presque exclusivement unilatérale) issues de la branche ophtalmique du V innervant les artères du polygône de Willis, les vaisseaux pie-mériens, les sinus veineux intra-craniens et les vaisseaux de la dure-mère.

L'activation de ce système provoque la libération de neuropeptides vasoactifs (substance P, neurokinine A, CGRP) qui déclenchent une inflammation neurogène (vasodilatation, extravasation de protéines et dégranulation de mastocytes entraînant la libération de bradykinine, d'histamine, de prostaglandines)

Extension de la réponse inflammatoire par conduction nerveuse

Information nociceptive dans noyau du V puis voies centrales de la douleur.

Blocage de cette inflammation neurogène par les triptans et DHE indépendant de l'effet vasoconstricteurs mais en relation avec l'effet agoniste 5^{TH}1B/D (empêchant la libération des neuropeptides vasoactifs)

Transmission centrale de la douleur

Elle peut être étudiée par l'étude de l'induction de la protéine c-Fos (phosphoprotéine nucléaire) qui traduit l'activation neuronale.

La stimulation de la dure-mère du sinus du ganglion du V provoquent l'expression du c-Fos dans les cellules des couches I et II du noyau du V. Cet effet est bloqué par le sumatriptan et la DHE (effet via l'effet agoniste 5HT1B/D ?) mais aussi par la morphine, l'aspirine le valproate (rôle du GABA ?, NMDA ?)

On distingue deux types de traitement :

— l'un est le traitement **de la crise** que vise à diminuer la durée et la sévérité de la crise ;



— l’autre est le traitement **de fond** à envisager quand les crises sont trop fréquentes et qui vise surtout à réduire la fréquence de ces crises.

15.1.2 Traitement de la crise

Son objectif est de supprimer ou de diminuer l’intensité des symptômes de la crise et de stopper son évolution. Les mécanismes d’action des médicaments sont variés.

Schématiquement, 2 grands mécanismes d’action peuvent être retenus :
l’inhibition de la cyclo-oxygénase
l’action sur les récepteurs sérotoninergiques et adrénergiques

15.1.2.1 Les triptans

sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan
administration par voie injectable (SC) par spray nasal ou per os

a. Effets pharmacologiques
Agoniste 5HT1 D
Inhibition peptide CGRP, VIP et substance P (Zolmitriptan)
Entraîne une vasoconstriction artérielle et
Est actif en phase douloureuse
b. Devenir dans organisme
Bonne biodisponibilité en SC (douleur au point d’injection), **très médiocre** per os
Délai d’action court en SC (20 mn)
Elimination rapide (1/2 vie 2 h en moyenne)
c. Effets indésirables
Vaso-contriction artérielle : possibilité de spasme coronarien
Interaction médicamenteuse : ne pas associer avec des médicaments à activité sérotoninergique (IMAO, inhibiteurs du recaptage, dérivés de l’ergot de seigle)
Syndrome sérotoninergique
d. Contre-indications
Infarctus du myocarde, cérébral, angor, troubles du rythme cardiaque (WPW), traitements contenant de l’ergotamine et 5HT
e. Présentation

Sumatriptan SC
Imigrane® indiqué dans crise de migraine (non remboursé)
Ampoule 6 mg, 1 injection par crise (possibilité deuxième injection avec intervalle 1 heure)
[**Imiject**® indiqué dans algies vasculaires de la face, remboursé, ordonnance médicaments d’exception]
Sumatriptan spray nasal
Imigrane ampoule à 10, 20 mg



Au max 2 ampoules de 20 mg/j, intervalle de 2 heures

Sumatriptan per os

Imigrane cp à 50, 100 mg

Au max 300 mg/j

Zolmitriptan

Zomig cp 2.5 mg

Au max 5 mg/j intervalle entre prise de 2 heures

Naratriptan

Naramig cp 2 ;5 mgh

Au max 5 mg/j intervalle de 4 heures

15.1.2.2 Tartrate d'ergotamine

Le traitement doit être précoce, quand le sujet sent venir sa crise.

a. Effets pharmacologiques

- action antimigraineuse par son effet vasoconstricteur sur les artères extracraniennes (stimulation sérotoninergique).
- effet agoniste partiel sur 5-HT
  sur NA
- vasoconstriction des artères extra craniennes (5-HT)
- vasoconstriction sur artères périphériques (NA)
- constriction veineuse (effet alpha-stimulant)
- fermeture de Shunt artérioveineux
- stimulation de l'area postrema à l'origine d'une action émétisante.

b. Devenir dans l'organisme

Après administration per os, la résorption est mauvaise (stase gastrique pendant la crise migraineuse et first-pass hépatique important), ce qui explique la faible biodisponibilité et la grande variabilité inter-individuelle.

L'association avec caféine augmente la biodisponibilité.

c. Effets indésirables

— troubles digestifs qui obligent parfois à l'emploi de la forme rectale.

— Les accidents liés à la vasoconstriction sont qualifiés d'« ergotisme » ; paresthésies, phénomènes douloureux, crampes, qui doivent faire rechercher une prise chronique ou une contre-indication et faire discuter l'arrêt du traitement.

— Des accidents ischémiques ont été rapportés, notamment après utilisation simultanée d'ergotamine et de troléandomycine TAO® et d'Erythromycine®, de Josacyne® contre-indiquant cette association. Il convient de rester prudent quant à l'association avec les autres macrolides et si possible l'éviter.

d. Contre-indications

Elles découlent de l'effet vasoconstricteur :

— HTA sévère



- — insuffisance coronaire
- — grossesse
- — syndrome de Raynaud

e. Présentation - posologie

Gynergène® caféiné

Le Gynergène® ne doit pas être administré en traitement continu (toujours en raison des risques liés à l'effet vasoconstricteur)

- per os comprimés 1 mg
- suppositoires 2 mg : 1 à 2 mg au début de la crise (prodromes), soit 1 à 2 comprimés ou 1 suppositoire. Peut être renouvelé une demi-heure plus tard si la crise persiste.
- 6 mg par jour
- Ne pas dépasser 10 mg par semaine (risque d'ergotisme).

15.1.2.3 Dihydro-ergotamine

- voie parentérale (0.5 à 1 mg IM ou IV)
- spray nasal (résorption très rapide de : 1 à 2 mg), Diergo Spray®

Les effets secondaires, les contre-indications sont identiques (en plus, obstructions nasales et rhinorrhées ont été rapportées pour la forme spray).

15.1.2.4 Antalgiques, Anti-inflammatoires

1. **Antalgiques**
   - Paracetamol nombreuses spécialités
   - Amidopyrine Optalidon® 0.25 à 0.50 g (risque d'agranulocytose ; c'est un dérivé pyrazolé).
2. **Acétylsalicylique**
   Dose : 500 à 1 000 mg
   L'effet dans la crise migraineuse est probablement en rapport avec un effet inhibiteur sur la cyclo-oxygénase.
   Sa résorption est diminuée pendant la crise (partiellement corrigeable par administration simultanée de metoclopramide, antiémétique).
   Pour les effets secondaires et contre-indications, voir en rhumatologie.
   Soit sous forme d'acétyl salicylate ou en association avec métoclopramide (Cephalgan, Migpriv)
3. **AINS**
   tels que :
   Naproxène Naprosyne® 750 à 2 000 mg
   Indometacine Indocid® 25 à 50 mg



Pour leurs effets indésirables et contre-indications, voir en Rhumatologie.
Ces médicaments n'ont pas l'indication dans le traitement des migraines

15.1.3 Traitement de fond

Son objectif est de prévenir la survenue de la crise ou de diminuer la fréquence des crises. Son utilisation s'envisage dès que la fréquence des crises dépasse 2 par mois.
Il doit être continué pendant plusieurs mois.
L'action pharmacologique des différents traitements se fait via la sérotonine et la noradrénaline essentiellement

15.1.3.1 Di-hydro-ergotamine : DHE

Dergotamine®, DHE Lafarge®, DHE Sandoz®, Ikavan®, Seglor®...
Possède un effet agoniste partiel :

- sur les récepteurs 5-HT
- sur les récepteurs alpha-vasculaires (plus marqué sur la circulation veineuse)

A fortes doses, bloque des récepteurs 5-HT et alpha.
Posologie : 9 mg/24 heures environ, répartis en 3 prises.

15.1.3.2 Substances à tropisme sérotoninergique

1. **Methysergide (Désernil®)**
   Pharmacologie
   - Antagoniste des récepteurs 5-HT2 (inhibiteur de la vasoconstriction induite par la 5-HT)
   - Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire induite par la 5-HT ;
   - Diminue la libération d'histamine
   - Effet agoniste partiel 5-HT sur des récepteurs du tronc cérébral.

   Effets secondaires
   - troubles digestifs, sensation de malaise
   - somnolence diurne ou insomnie
   - fibrose rétropéritonéale (on pense pouvoir diminuer ce risque si les cures ne dépassent pas 6 mois et ne sont répétées, si nécessaire, qu'après intervalle de 3 à 4 semaines).

   Posologie
   Elle doit être progressive et la dose efficace fixée par tâtonnements (comprimés à 2,2 mg : 1 à 4 cp/jour).
2. **Autres**



— Dimetiotazine Migristène® : dérivé des phénothiazines
  Traitement de fond : 40 à 60 mg/jour
— Pizotifène Sanmigran® : dose 3 à 4 cp/jour (posologie croissante)
  Somnolence, constipation, prise de poids
— Oxetorone Nocertone® : dose 2 cp/jour
  Somnolence.

15.1.3.3 Médicaments noradrénergiques

1. **Bêta-bloquants**
   Propranolol (AVLOCARDYL®, HEMIPRALON)

   De nombreux essais contrôlés ont confirmé l'action prophylactique du propranolol dans la migraine
   D'autres bêta-bloquants se sont révélés aussi efficaces :
   metoprolol : SELOKEN®, LOPRESSOR®

   Effet anti-migraineux
   Pour beaucoup de bêta-bloquants retrouvés efficaces dans les migraines, l'absence d'activité bêta-stimulante intrinsèque pourrait expliquer l'effet anti-migraineux (maintien d'un tonus vasoconstricteur). Mais d'autres ont une ASI donc cette explication n'est pas complètement satisfaisante.
   Autre explication possible : blocage de la synthèse de thromboxane (Tx A_2).

   Pharmacologie, effets secondaires, contre-indications (cf. SNA - Cardiologie)

   Posologie du propranolol (AVLOCARDYL®) : 80 à 160 mg/jour, répartis en 2 prises.
   Durée du traitement : au moins 3 à 4 mois (effet retardé possible).
2. **Indoramine (Vidora®)**
   Pharmacologie :
   - effet alpha-bloquant post-synaptique
   - anti-histaminique
   - antidopaminergique
   - antisérotoninergique
   - antiprostaglandine F_2

   Posologie : 2 comprimés par jour
   Effets secondaires :
   - risque d'hypotension, somnolence, d'éjaculation rétrograde

15.1.3.4 Anticalciques

Flunarizine (SIBELIUM®) : efficacité retrouvée lors d'essais contrôlés.



Pharmacologie :

- effet anti-calcique
- effet anti-histaminique
- effet sérotoninergique
- effet dopaminolytique

Effets secondaires :

- somnolence, prise de poids
- syndrome parkinsonien, dépression

15.1.3.5 Antidépresseurs

Utilisés mais dont l'efficacité n'a pas été complètement démontrée ou confirmée.

— Amitriptyline (LAROXYL®)
Dose : 10 à 60 mg/j, maintien de l'effet jusqu'à 30 semaines.
Effets pharmacologiques, effets secondaires et contre-indications : cf. Psychiatrie.
— D'autres imipraminiques peuvent être utilisés : clomipramine ANAFRANIL® (10 mg/j).

15.1.3.6 Anti-inflammatoires

Les traitements proposés dans le traitement de fond sont identiques à ceux proposés dans le traitement de la crise (A-acétyl-salicylique, AINS).

15.1.4 Conduite du traitement de fond

Le nombre de traitements proposés est important. Un traitement de fond est indiqué quand la migraine (par sa fréquence et son intensité) retentit sur la vie quotidienne, entraîne un abus d'antalgiques ou de dérivés de l'ergot (deux crises violentes ou cinq crises par mois).
Le choix est fonction des traitements antérieurs déjà prescrits et de leur résultat (effet thérapeutique, tolérance), en tenant compte aussi de la durée de ce traitement, des automédications potentielles, de la sévérité et de la fréquence des crises.
La prescription de ces médicaments doit tenir compte des précautions d'emploi et des contre-indications, impose de rechercher une posologie optimale (progression des doses), de maintenir le traitement pendant un temps suffisant pour permettre de juger de son efficacité (2 à 3 mois), de le changer en cas de non efficacité.
La durée du traitement est difficile à chiffrer mais doit tenir compte de la sévérité de la migraine (En règle, traitement de 4 à 6 mois **si efficace**, diminution progressive pour posologie minimale ou arrêt).



15.1.5 Céphalées induites par les antimigraineux

Des céphalées (souvent interprétées comme des récidives de céphalées migraineuses) induites par abus de triptans (comme pour tous les antimigraineux probablement) ont été rapportées. Ces céphalées disparaissent le plus souvent après sevrage des différents traitements. Une réévaluation thérapeutique s'impose à chaque fois qu'apparaît une exacerbation des céphalées conduisant à une surconsommation d'antimigraineux.

15.2 Anti-parkinsoniens

Tous les médicaments actuellement utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson sont purement symptomatiques et doivent être poursuivis pendant toute la vie du malade. C'est à ce prix seulement qu'une amélioration d'ailleurs souvent partielle, du tremblement, de l'hypertonie, de l'akinésie et des troubles végétatifs pourra être obtenue.
Les lésions responsables du Parkinson siègent pour une partie au niveau des noyaux gris centraux, dont la concentration en dopamine est abaissée. Il semble exister à ce niveau un équilibre entre les systèmes cholinergique et dopaminergique, toute diminution de la dopamine et/ou toute augmentation de l'acétylcholine étant des facteurs aggravants dans la maladie de Parkinson. Cette hypothèse est en accord avec les effets aggravants de certaines substances chez le parkinsonien : les neuroleptiques (bloqueurs des récepteurs dopaminergiques) aggravent le Parkinson, ou même créent des syndromes parkinsoniens voisins.
De plus, il semble que l'akinésie et à un moindre degré l'hypertonie, soient les conséquences cliniques directes du déficit en dopamine dans les noyaux gris centraux.
En fait, d'une manière schématique la maladie de Parkinson peut se résumer en deux points :

- diminution du tonus dopaminergique,
- augmentation (vraie ou relative) du tonus cholinergique.

En thérapeutique, on peut tenter de rétablir cet équilibre perturbé de deux façons :

- en diminuant le tonus cholinergique : on utilise les anticholinergiques (ou antiparkinsoniens « classiques »).
- en augmentant le tonus dopaminergique : on utilise des stimulants dopaminergiques.

15.2.1 Anticholinergiques

C'est en 1867 que Charcot et son élève Ordenstein ont pour la première fois remarqué l'efficacité des alcaloïdes de la Belladone dans le traitement de la maladie de Parkinson. Mais ce n'est qu'en 1945 que la notion d'action anticholinergique centrale apparaît et qu'elle est reliée à l'activité antiparkinsonienne.
Jusque vers 1966, la chimiothérapie de la maladie de Parkinson a été presque exclusivement dé-



pendante de substances anticholinergiques, et il a été généralement accepté que l'efficacité clinique des alcaloïdes de la Belladone et les substances anticholinergiques de synthèse dans cette indication traduisaient probablement leurs propriétés anticholinergiques centrales. Mais à cette époque le mécanisme et surtout le niveau de l'action étaient totalement inconnus.

15.2.1.1 Différents anticholinergiques

Parmi les anticholinergiques de synthèse, on peut distinguer :

— Les dérivés de l'atropine : étybenzatropine (Ponalide®) (forme injectable)
— Les substances ayant une analogie de structure tant avec l'atropine qu'avec certains antihistaminiques :
  - trihexyphénidyle (Artane®). Il possèderait en outre une action excitante propre recherchée par certains toxicomanes. Il se présente également sous une forme galénique permettant une seule prise par jour (Parkinane®).
  - procyclidine (Kemadrine®)
  - bipéridène (Akinéton retard®)
  - orphénadrine (Disipal®)
— Des dérivés des dibenzothiépines :
  - tropatépine (Lepticur®)

15.2.1.2 Utilisation thérapeutique

L'estimation des résultats obtenus avec ces antiparkinsoniens anticholinergiques est difficile à chiffrer. La plupart des auteurs donnent 20 à 30 % de bons résultats.
Ils agissent essentiellement sur le tremblement et l'hypertonie. Leur action est quasi nulle sur l'akinésie.
L'interruption brutale du traitement fait courir un risque de syndrome de sevrage (déshydratation, confusion, désorientation temporo-spatiale).

Actuellement ils sont utilisés

1. Comme **correcteurs** du syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques : ce sont les seuls anti-parkinsoniens efficaces dans cette indication.
   (NE PAS ASSOCIER DE FAÇON SYSTEMATIQUE++++)
2. Comme traitement dans les **formes trémulantes pures** de la maladie de Parkinson.
3. En **association avec la L-Dopa** dans les autres formes.

15.2.1.3 Effets secondaires et contre-indications

Toutes ces substances possèdent en commun des propriétés anticholinergiques. Au niveau du système nerveux autonome, on parle de propriété parasympatholytique.



Effets secondaires :

- Sécheresse de la bouche, constipation, tachycardie, mydriase avec cycloplégie (paralysie de l'accommodation).
- Troubles mnésiques.
- **CONFUSION+++**.

Contre indications :

- Glaucome à angle fermé.
- Adénome prostatique.
- Bronchite chronique.

15.2.2 Les médicaments dopaminergiques

C'est en 1960 que des auteurs autrichiens en examinant des cerveaux prélevés par autopsie chez des sujets décédés de la maladie de Parkinson, constatent un effondrement du taux de dopamine et de l'acide homovanillique (métabolite de la dopamine dans le striatum). Il existait une corrélation entre le contenu en dopamine de cette structure et le degré de pigmentation de la substance noire. Après avoir vainement essayé la dopamine (elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique), on s'est adressé à la L-Dopa, son précurseur immédiat.

15.2.2.1 L-Dopa seule ou L-Dopa + IDDP (inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique)

Lorsqu'on administre de la L-Dopa à un malade par voie orale, seule une petite quantité de la dose ingérée arrive dans le système nerveux central, où transformée par le neurone dopaminergique en dopamine par la **dopa décarboxylase centrale**, elle pourra exercer son action.

1. **Propriétés pharmacologiques de la L-Dopa**
   La L-Dopa est transformée au niveau du neurone dopaminergique en dopamine par la dopa-décarboxylase centrale.

   Effets centraux

   - au niveau du striatum, la dopamine formée va compenser le déficit de la maladie de Parkinson (rigidité, akinésie, tremblement)
   - propriétés hallucinogènes et confusionnelles
   - baisse du taux de prolactine (récepteurs hypothalamo-hypophysaires)

   Effets périphériques

   - propriétés émétisantes (récepteurs de l'area postrema hors barrière hémato encéphalique
   - propriétés cardiovasculaires
     — hypotension à faible dose



— hypertension (effet de type alpha +) et/ou troubles du rythme à forte dose (effet de type B +).

2. **Pharmacocinétique**

Il existe une très grande variabilité pouvant intervenir dans les fluctuations d'effets.

La résorption

est complète mais est limitée par :

— une décarboxylation intestinale (50 à 70 % de la L-Dopa est décarboxylée au niveau intestinal).

— et par le passage de la barrière intestinale qui se fait par un mécanisme de transport commun à plusieurs acides aminés et saturable.

Paramètres pharmacocinétiques

- pic plasmatique atteint en 1 à 2h
- 1/2 vie courte (environ 1,5 h)

++ Le passage de la barrière hémato encéphalique se fait par un mécanisme de transport compétitif (avec d'autres acides aminés) et saturable.

La variabilité interindividuelle est importante. Il semble pour un malade donné exister une assez bonne corrélation concentration/effet (taux plasmatique entraînant un effet moteur).

Métabolisme

un métabolite de la L-Dopa (3-0 méthyl-Dopa) pourrait lors de traitement chronique s'accumuler et entrer en compétition avec la L-Dopa au niveau du passage de la BHE (responsable des pertes d'efficacité ou des fluctuations ?)

3. **La L-Dopa+ inhibiteur de la Dopa décarboxylase périphérique (IDDP)**

La majorité de la L-Dopa n'arrive pas dans les noyaux gris centraux, car elle est décarboxylée très vite à la périphérie par la **dopa décarboxylase périphérique** et transformée ensuite en noradrénaline par la dopamine B hydroxylase ; cette dernière transformation qui est à l'origine de certains effets secondaires périphériques de la L-Dopa.

Pour améliorer la thérapeutique par la L-Dopa, il était souhaitable :

- de prolonger la durée de vie de l'acide aminé à la périphérie.
- de la faire pénétrer en grande quantité dans le parenchyme cérébral pour y augmenter la concentration en dopamine.
- d'éviter les effets périphériques, dus vraisemblablement à la formation de catécholamines.

Deux inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique, le **bensérazide** et la **carbidopa** ont été associés à la L-Dopa, inhibent la transformation de celle-ci en dopamine à la périphérie (l'impact principal est au niveau gastrique) tout en respectant cette transformation au niveau central. Les inhibiteurs n'ont pas d'activité antiparkinsonienne propre. Administrés avec la L-Dopa, ils diminuent de 70 % environ la dose totale de L-Dopa pour obtenir le même effet clinique.

4. **Médicaments**



a. Associée à un IDDP

— MODOPAR® L-Dopa + benserazide
gélules à 62,5 mg
125 mg
250 mg
comprimé dispersible dosé à 125 mg

— SINEMET® L-Dopa + carbidopa
comprimés à 100 mg
250 mg

b. Forme à libération prolongée

— MODOPAR LP® (125 mg)
— SINEMET CR® (200 mg, 100 mg)

- forme galénique particulière entraînant une prolongation du temps de dissolution ;
- indiquées plus particulièrement lors de fluctuations d'effet du traitement standard ;
- ne permettent pas de diminuer le nombre de prises et ne résolvent pas le problème du passage de la barrière hémato-encéphalique.

5. **Utilisation thérapeutique**

La L-Dopa malgré ses effets secondaires reste le traitement le plus efficace de la maladie de Parkinson.

La L-Dopa est principalement active contre l'akinésie et l'hypertonie. Son efficacité sur le tremblement existe, mais elle survient au bout d'un plus long temps de traitement, et elle est de moins bonne qualité que sur les deux autres symptômes.

L'association L-Dopa + IDDP présente exactement le même profil d'activité que la L-Dopa seule. Elle permet d'arriver plus rapidement à la dose efficace, et a surtout accru la tolérance du début de traitement. L'augmentation progressive des posologies jusqu'à l'obtention de doses adaptées à chaque patient est la règle (300 à 1 500 mg/j).

6. **Effets secondaires Incidents - Accidents**

Ils sont résumés sur le tableau suivant :



	L-DOPA	L-DOPA + IDDP
Effets secondaires « périphériques » **Troubles digestifs** nausées-vomissements	+++	±
Troubles cardio-vasculaires troubles du rythme crises hypertensives Hypotension orthostatique	++ ++ +++	+ 0 ± (s'expliquant peut-être par une participation centrale)
Effets secondaires « centraux » Troubles psychiques Mouvements anormaux	 ++ +++	 ++ +++

Les troubles psychiques

Se traduisent par des manifestations diverses : troubles du sommeil, hypersomnie diurne, insomnie, irritabilité, état d'agitation, délires, hallucinations, anxiété. Les effets indésirables disparaissent en règle à l'arrêt de la dopathérapie (ils nécessitent parfois, en cas de tableaux délirants, l'utilisation de neuroleptiques aggravant alors le syndrome extra pyramidal, les neuroleptiques atypiques, olanzapine-clozapine, du fait d'effets extra-pyramidaux induits moindres, sont à préférer)

Perte d'efficacité de la L-Dopa

Se traduit au bout de quelques années par une diminution d'effet antiparkinsonien et conduit à une augmentation des doses (avec risques de mouvements anormaux).

Fluctuations d'effets

— Akinésie paradoxale (rare)
— Fluctuations nycthémérales
— En rapport avec les prises

Au bout de quelques années *l'effet est plus lent* à apparaître et disparaît plus vite (« épuisement »). Au maximum, on peut passer très rapidement d'une phase de déblocage (« on ») à un blocage complet (« off ») : *effet « on off »*.

Plusieurs mécanismes sont discutés pour expliquer ces effets « on-off » :

- effet toxique de la L-Dopa
- modifications de la sensibilité des récepteurs (stimulation pulsatile et intermittante des récepteurs)
- capacité de stockage de Dopamine nigrostriatale diminuée, donc dépendante des taux plasmatiques.



En pratique :

- fractionnement des doses et/ou utilisation des formes à libération prolongée dans le but de diminuer les fluctuations cinétiques ;
- association avec agoniste dopaminergique.

Les mouvements anormaux

- dyskinésie milieu de dose
- dyskinésie début et fin de dose
- dystonie

Les dyskinésies de milieu de dose surviennent pendant les périodes de déblocage quand les taux de L-Dopa dépassent un certain seuil, seraient en rapport avec l'action de la L-Dopa sur des récepteurs striataux dopaminergiques hypersensibles (hypersensibilité de dénervation) En pratique, ces dyskinésies nécessitent le fractionnement des doses et association avec agonistes dopaminergiques.

— Les dyskinésies de début et fin de dose sont d'explication plus difficile (stimulation de récepteurs à haute affinité ?) et nécessitent le fractionnement des doses.

— Les dystonies souvent douloureuses, témoignent d'un surdosage (souvent associées à des dyskinésies de milieu de dose) et peuvent nécessiter une diminution de posologie de L.Dopa avec association à un agoniste dopaminergique.

Toxicité de la L-Dopa ?

Lors du métabolisme de la L-Dopa, production de radicaux libres
Mais, impossible à ce jour de faire la preuve de la toxicité de la L-Dopa

7. Précautions - Contre-indications

a. Associations médicamenteuses

— Les IMAO non sélectifs sont contre indiqués (risque d'interaction cardiovasculaire avec hypertension paroxystique grave).

— Les neuroleptiques antagonisent l'effet de la L-Dopa et la L-Dopa est inefficace sur le syndrome extrapyramidal provoqué par les neuroleptiques. D'autre part, elle peut réactiver délire et hallucinations chez les schizophrènes.

(Attention aux médicaments dont les propriétés neuroleptiques sont mal connues).

— Vitamine B6 diminue les effets de la L-Dopa seule (pyridoxine : cofacteur de la Dopa-décaboxylase). Interaction non retrouvée avec L-Dopa et IDDP

— Papavérine diminuerait l'efficacité de la L-Dopa.

Attention, risque de potentialisation en cas d'association avec médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique (anti-hypertenseurs, imipraminiques...).

— Attention à l'association avec médicaments potentiellement confusionnants.

b. Contre-indications pathologie associée

— Troubles psychotiques

— Phase aiguë de l'infarctus du myocarde



15.2.2.2 Les agonistes dopaminergiques

1. **Bromocriptine**
   Parlodel ® comprimés à 2,5 mg, gélules à 10 mg)

   a. Pharmacologie

      - dérivé de l'ergot de seigle
      - puissant agoniste dopaminergique (récepteurs D2 non liés à l'adényl-cyclase)
      - agoniste partiel D1
        Stimulation des récepteurs périphériques (effet digestif, cardio-vasculaire), et des récepteurs centraux (striataux, cortico-limbiques, hypothalamo-hypophysaires).
      - la durée de l'effet clinique (antiparkinsonien) est plus longue que celle de la L-Dopa, de l'ordre de 3 à 5 heures.

   b. Indication
      En monothérapie (apparition retardée des dyskinésies)
      En association avec L-Dopa (association précoce ou d'emblée ou quand il existe une perte d'efficacité des fluctuations d'effets et / ou des mouvements anormaux). Les posologies varient de 10 à 60 mg/j.

   c. Effets secondaires - Incidents - Accidents comparables à la L-Dopa.

      - troubles digestifs (administration de Motilium® en prévention)
      - hypotension artérielle
      - troubles psychiatriques (fréquents) de type délire, hallucinations
      - perte d'efficacité au bout de quelques années

      Autres : œdèmes des membres inférieurs, fibrose pleurale, rétropéritonéale
      Les contre-indications restent les mêmes que pour la L-Dopa.

2. **Piribédil**
   Trivastal ® comprimés à 50 mg
   (posologie : 100 à 200 mg/j)

   - agoniste dopaminergique
   - indiqué en monothérapie dans les formes trémulantes ou en association avec la Dopathérapie.
   - les effets secondaires sont surtout neuropsychiques (confusion).

3. **Amantadine**
   Mantadix®comprimés à 100 mg (200 mg/j)

   - Agoniste dopaminergique, l'amantadine augmente par ailleurs la synthèse et la libération de la dopamine (de plus effet anticholinergique).
     Potentialise les effets de la L-Dopa
     Effet antiglutamate
   - L'action antiparkinsonienne de l'amantadine s'épuise au bout de quelques mois, donc reste un médicament d'appoint (formes débutantes)



* Effets secondaires :

— de type anticholinergique
— de type agoniste dopaminergique (hypotension, confusion, troubles digestifs)
— œdèmes des membres inférieurs, livédo-réticulaires.

4. **Apomorphine**
Apokinon®
Agoniste dopaminergique le plus puissant (récepteur D1 et D2), utilisé :

- comme test thérapeutique (injection sous cutanée itérative de 1,5 mg, puis 3 mg, puis 4-5 mg jusqu'à l'obtention ou non d'une réponse clinique).
- dans le traitement des blocages (phase « off ») de patients traités par L-Dopa.
  Injection SC : dose moyenne 3 mg
  Délai d'action moyen 8 mn (pompe à infusion continue SC quand blocages trop fréquents)
  (Administration sublinguale : dose moyenne 30 mg, avec un délai d'action moyen de 40 mn
  Administration intra-nasale : dose moyenne 6 mg avec un délai moyen d'action de 9 mn)

Les effets secondaires sont respectivement les nodules sous-cutanés, un goût désagréable et parfois stomatite et irritation de la muqueuse nasale.
Nécessité de l'associer au Dompéridone (Motilum®) pour limiter les troubles digestifs et l'hypotension.
Seule la voie injectable est utilisée (effet de premier passage important) mais l'administration en continue est malaisée.
Le test à l'apomorphine ne semble pas supérieur au test à la L-DOPA, sauf en terme de temps d'effet (1 heure versus 3/4 heure).

5. **Autres agonistes dopaminergiques**

- Lisuride (Dopergine®) agoniste D_2, activité thérapeutique proche de celle de la bromocriptine, mais sa 1/2 vie est plus courte. Les effets secondaires sont d'ordre psychiatrique ou dyskinétique. (comprimés à 0.2 mg, augmentation progressive des doses)
  Indiqué en association précoce avec la L-DOPA, ou en cas de diminution d'effet de la L-DOPA
- Pergolide (Celance®) agoniste des récepteurs D_1, D_2, D_3 dont l'efficacité porte surtout sur les effets on-off. Les effets secondaires sont digestifs et psychiatriques (confusion, hallucinations).
- Ropirinole (Requip®) agoniste D_2 et D_3
- Pramipexole Agoniste D_2 et D_3 (rapidité de la titration et efficacité sur le tremblement)
- Cabergoline Agoniste D_2 (1/2 vie permettant une prise par jour)

Il ne semble pas exister, à l'heure actuelle, de consensus véritable quant à « l'heure » ou « le moment adéquat » à la prescription des agonistes dopaminergiques. En première intention et en monothérapie, la bromocriptine, le lisuride, le ropinirole ou le pergolide sont moins efficaces que la L-dopa seule **(mais retarde la survenue de dyskinésies)**.
En association avec la L-dopa (et toujours en première intention), les résultats semblent meilleurs qu'avec la L-dopa seule (dose de L-dopa moindre, moins de mouvements anormaux).



En association avec la L-dopa (et toujours en première intention), les résultats semblent meilleurs qu'avec la L-dopa seule (dose de L-dopa moindre, moins de mouvements anormaux).
Tous ces agonistes dopaminergiques pourraient avoir un effet neuroprotecteur. In vitro, ils ont des propriétés de bloqueurs de radicaux libres et diminuent le turn-over de la dopamine. Ils n'existent pas de données cliniques permettant d'affirmer ces propriétés.

15.2.3 IMAO type B selegiline (Dépreny ®, Otrasel®)

Inhibiteur spécifique de la MAO de type B entraînant une diminution de la dégradation de la dopamine cérébrale.
Expérimentalement, la Sélégiline prévient (en pré-traitement) chez l'animal la toxicité du MPTP (le MPTP par son métabolite entraîne un syndrome parkinsonien expérimental).
La Sélégiline est indiquée en association à la L-Dopa en cas de perte d'efficacité de celle-ci ou de fluctuations d'effets (type « fin de dose, on-off » ou dyskinésies).
Dose :

— dépréyl® : 10 mg/jour (posologies supérieures n'apparaissent pas plus actives).
— Otrasel® : 1.25 mg/j (lyophilisat oral se dissout sur la langue).

Principaux métabolites : L-métamphétamine et L-amphétamine (concentrations diminuées de 90 % pour otrasel en comparaison avec déprényl)
Nécessité de diminuer les doses de L-Dopa
Les incidents et accidents sont les mêmes que ceux de la L-Dopa. NE PAS ASSOCIER AVEC FLUOXETINE, SERTRALINE, PAROXETINE (hypersudation, sueurs troubles tensionnels, hyperthermie, agitation, confusion) IMAO, ANTIDEPRESSEURS.
Le rôle (effet antineurodegeneratif) de la sélégiline administrée seule a été discuté et les résultats des essais ne permettent pas de conclure dans ce sens.

15.2.4 Inhibiteurs de la COMT

Par l'inhibition de l'enzyme de dégradation de la L-dopa (COMT), ils permettent une augmentation de la durée d'action de celle-ci

Tolcapone Tasmar®
retiré du marché européen pour hépatite (encore commercialisé en Suisse et USA)
Entalcapone Comtan®
Inhibiteur spécifique et réversible de la COMT (pas d'effet pharmacologique propre sur signes parkinsoniens)
Action périphérique
Entraîne une augmentation de l'AUC de la Dopa d'ou augmentation de la réponse à la dopa
Nécessité de prendre le traitement en même temps que dopa
Potentialise les effets indésirables de la dopa (dyskinésies) d'où diminution des doses de Dopa



15.2.5 Stratégies thérapeutiques à la phase initiale

— **Abstention thérapeutique** si gêne fonctionnelle discrète ou n'entraînant pas d'handicap
— Si gêne fonctionnelle :

- Patient < 60 ans
  agoniste dopaminergique en monothérapie (handicap modéré)
  agoniste dopaminergique associé à la dopathérapie, dose minimale efficace. (si gêne/handicap sévères)
- patient > 70 ans
  dopathérapie
- patient entre 60 et 70 ans
  association agoniste dopaminergique, dopathérapie (fonction de l'état général et cognitif)

15.3 Anti-épileptiques

15.3.1 Généralités

Deux mécanismes apparaissent comme principaux dans l'action des anticonvulsivants :

— augmentation, potentialisation de l'action du GABA
— blocage des canaux sodiques

Les mécanismes d'action avancés des anticonvulsivants sont multiples :

— effet stabilisant de membrane
— action sur les échanges ioniques (Ca), sur ATPase
— interférences avec les neuromédiateurs (NMDA, AMPA), neuromodulateurs (GABA, glycine...).

GABA

L'étude des modèles de convulsions expérimentales a conduit à des hypothèses de mécanismes d'action. Ainsi, le GABA supprime des crises provoquées par la strychnine, or l'acide valproïque inhiberait l'enzyme de dégradation du GABA. Les récepteurs neuronaux du GABA et des benzodiazépines sont liés, les barbituriques pourraient avoir un effet présynaptique sur l'inhibition GABA-ergique, mais aussi se fixent sur le site macromoléculaire du récepteur GABA. Le récepteur du GABA est couplé avec un ionophore (le GABA entraîne une modification de la perméabilité de la membrane au chlore induisant une hyperpolarisation et une inhibition de la transmission). Les benzodiazépines entraînent des modifications au niveau du complexe supramoléculaire formé du récepteur des benzodia-



zépines, du récepteur GABA et de l'ionophore aux ions Chlore (augmentation d'ouverture du canal chlore). Les barbituriques agissent en augmentant la durée d'ouverture du canal chlore.

Le vigabatrin par blocage de la GABA-transaminase, le tiagabine par l'inhibition du reuptake du GABA, augmente l'action du GABA

CANAUX SODIQUES

Plusieurs des antiépileptiques majeurs (phenytoine, valproate, lamotrigine, carmabazépine) modifient l'excitabilité membranaire via leurs effets sur les canaux sodiques.

L'anti-épileptique idéal n'existe pas. Aucun des anti-épileptiques utilisés n'a un effet spécifique sur la survenue des crises, tous possèdent des effets latéraux, centraux multiples et chacun possède des effets indésirables propres par ailleurs.

15.3.2 Les barbituriques

15.3.2.1 Phénobarbital *Gardenal*®

1. **Indications**

   C'est le premier médicament qui s'est révélé efficace dans le traitement des épilepsies et qui est encore très largement utilisé dans le traitement du Grand mal.

   Son utilisation dans le Petit mal est plus discutée : pour certains, il est actif sur les épilepsies généralisées dont le Petit mal fait partie et il n'y a aucune raison de ne pas l'employer. Pour d'autres, il aggraverait le Petit mal chez l'enfant.

   Par voie intraveineuse lente, il est actif dans l'état de mal épileptique.

2. **Eléments de pharmacocinétique**

   Résorption digestive

   — bonne ; pic plasmatique : 1/2 H à 4 H
   — biodisponibilité absolue environ 100 %

   Diffusion

   — lente dans le S.N.C. (donc pas un traitement en urgence)
   — passage transplacentaire

   Elimination

   — chez l'adulte, demi-vie très longue après administrations répétées et variable selon les sujets (60 - 120 H).
   — demi-vie plus courte chez l'enfant et beaucoup plus longue chez le nouveau-né (supérieure à 500 heures !)
   — transformation par les microsomes hépatiques puis élimination urinaire pH-dépendante du principe actif.

3. **Propriétés pharmacologiques**



Les Barbituriques possèdent des effets dépresseurs sur tous les tissus excitables et particulièrement sur le S.N.C.

- Effet anticonvulsivant (les barbituriques pourraient avoir un effet pré-synaptique sur l'inhibition GABAergique)
- Effet anti-épileptique
- Dépression S.N.C.
  - sédation, sommeil, anesthésie
  - l'excitation parfois observée est considérée comme témoignant de la dépression de « centres inhibiteurs ».
  - à dose suprathérapeutique, dépression respiratoire.

Tolérance pharmacodynamique et phénomènes de sevrage

- lors des traitements prolongés (plusieurs mois), alors que les concentrations plasmatiques sont stables, on voit diminuer certains effets centraux ; cela peut s'interpréter comme une régulation (modification de la sensibilité de certains récepteurs).
- ce type de régulation se produisant chez tout sujet (même volontaire sain) mis sous barbituriques, pourrait être une explication des phénomènes de sevrage observés chez quiconque, en cas d'arrêt brutal d'une prise de barbituriques.

Effet inducteur enzymatique

- Essentiellement d'enzymes d'oxydation ; son propre métabolisme est peu influencé.

En revanche, ceci est :

- à l'origine de bon nombre d'interactions aboutissant à l'inactivation de traitements associés.
- très probablement un facteur favorisant les toxicités liées à la fabrication d'un métabolite réactif.
- une explication possible au besoin accru en vitamines D et K et aux anémies mégaloblastiques par déficit en folate.
- à l'origine de déclenchement de crises aiguës de porphyrie.

4. **Effets indésirables**

En-dehors du risque interactif (induction enzymatique), les effets indésirables sont, en règle, rares. Certains sont directement liés aux propriétés pharmacologiques.

Effets centraux

- Sédation qui peut s'estomper avec le temps
- Excitation paradoxale rare (enfant - vieillard)

Effets liés au pouvoir inducteur

- Chez tout sujet traité, interactions inactivantes de : voir paragraphe suivant et Vidal.
- Ostéomalacie (problèmes de résorption surajoutés ?) répondant à de fortes doses



de vitamine D.
- Anémie mégaloblastique
- Hémorragies néonatales (mère traitée) nécessitant un traitement préventif chez la mère (vitamine K).

Autres

- de mécanisme immuno-allergique probable
- Toutes sortes d'atteintes cutanées ont été décrites (jusqu'aux syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson).
- arthralgies, « rhumatisme gardénalique » nécessitant l'arrêt progressif du traitement.

5. **Associations médicamenteuses (liste non exhaustive)**

- estroprogestatifs et progestatifs
- quinidine, hydroquinidine
- doxycycline
- ciclosporine effet
- theophylline diminué
- anticoagulants oraux
- digitoxine
- acide folique : en cas de supplémentation folique, baisse des taux plasmatiques du phénobarbital pouvant entraîner une diminution d'activité (augmentation de la clairance du phénobarbital et aussi éventuellement de la phénytoïne).
- acide valproïque : par inhibition enzymatique du métabolisme hépatique, il peut augmenter les taux plasmatiques de phénobarbital et donc ses effets indésirables (sédation).
- phénytoïne : possibilité de baisse des taux de phénytoïne (et de remontée au moment de l'arrêt du phénobarbital).
- carbamazépine : baisse de ses taux plasmatiques
- anti-dépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques, alcool : majoration possible de la sédation (attention aux psychotropes qui abaissent le seuil épileptogène).

6. **Conséquences pratiques**

1. Il existe un rapport très fixe entre dose administrée et taux plasmatiques, ce qui rend le maniement de ce médicament assez aisé.
2. Il existe une marge confortable entre dose utile (anti-convulsivante) et doses toxiques, à l'exception de la sédation (à laquelle s'établit une tolérance) qui peut parfois gêner en début de traitement, aux concentrations thérapeutiques.
3. La posologie en 1 prise (vu la longue $T_{1/2}$).
   Chez l'adulte : environ 2 mg/kg/j
   Chez l'enfant : 3 à 4 mg/kg/j
4. Le « steady-state » n'est obtenu qu'après 15 à 20 jours. C'est l'un des éléments à prendre en compte lorsqu'on discute une modification posologique.
5. Dose de charge parfois utilisée pour permettre d'obtenir plus rapidement des taux plas-



matiques « thérapeutiques ».
Dose utilisée = dose quotidienne × 2 pendant 3 à 4 jours.

15.3.2.2 Autres barbituriques

En fait, il s'agit toujours de phénobarbital mais associé à des substances diverses. Certaines se comprennent : association à la caféine ou à l'amphétamine pour lutter contre l'effet sédatif, d'autres : association à des anticholinergiques, seraient justifiées par la diminution de certains effets secondaires du phénobarbital (cela reste à démontrer).

ALEPSAL® : phénobarbital + belladone + caféine

15.3.2.3 Primidone mysoline®

Cette substance, très proche du phénobarbital, est en partie transformée dans l'organisme en deux métabolites actifs dont le principal est le phénobarbital. Mais, la primidone elle-même possède des propriétés anticonvulsivantes.
Par ailleurs, s'est révélée efficace dans le traitement du tremblement essentiel (à la dose de 50 mg/j).
Tous les effets secondaires du phénobarbital, mais on peut en outre rencontrer : vertiges, nausées, vomissements, ataxie, diplopie, nystagmus, syndrome lupique, lymphadénopathie, réactions psychotiques aiguës.

15.3.3 Les hydantoïnes

La phénytoïne (Dihydan®) est aussi active que le phénobarbital dans le Grand mal. En-dehors de l'épilepsie, elle est également utilisée comme anti-arythmique et dans la névralgie faciale.

15.3.3.1 Eléments de pharmacocinétique

- **bonne** résorption digestive/très dépendante de la forme utilisée.
- **distribution :** corrélation entre taux plasmatiques et taux tissulaires cérébraux.
  Passage placentaire dans le lait.
- transformation : la cinétique de disparition de la phénytoïne varie en fonction de la dose (Pharmacocinétique non linéaire : la phénytoïne dont le métabolisme enzymatique est **saturable**, voit aux fortes posologies sa concentration plasmatique croître plus vite que la dose avec risque accru de toxicité).
- **inducteur** enzymatique
  Biodisponibilité difficile à déterminer du fait de la non-linéarité mais proche de 1 après correction.
  Demi-vie : **grande variabilité interindividuelle**.



15.3.3.2 Effets pharmacologiques

- La phénytoïne a une action anticonvulsivante sans entraîner d'action dépressive sur le S.N.C.
- anti-épileptique
- Inducteur enzymatique
- Hyperglycémie et glycosurie seraient dues à une inhibition de la sécrétion d'insuline.
- Inhibition de la libération d'ADH
- Anti-arythmique (troubles du rythme liés à un surdosage digitalique notamment).

15.3.3.3 Effets secondaires

Neurologiques

Il existe pour ces effets une corrélation avec les taux sanguins :

- nystagmus 25 à 30 ug/ml
- ataxie 30 à 40 ug/ml
- ataxie 30 à 40 ug/ml

  Le syndrome cérébelleux est caractéristique d'un *surdosage*. Il est réversible et disparaît à la diminution de posologie.
- neuropathies (rare)

Endocriniens

Ostéomalacie avec hypocalcémie et augmentation des PA (modifications du métabolisme de la vitamine D et baisse de la résorption intestinale du calcium).

Gastro-intestinaux

- Nausées, vomissements, douleur épigastrique, anorexie.
- Hyperplasie gingivale (irréversible)
- Nouveau-né : possibilité de syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée (prévention par vitamine K dans le mois qui précède la naissance et apport adapté à la naissance).
- Hématologiques (complications rares) : thrombopénies, granulocytopénies.

Allergiques et modifications du système immunitaire

- éruptions cutanées pouvant se traduire par un syndrome de Stevens-Johnson.
- syndrome lupique
- nécrose hépatique
- lymphadénopathie bénigne, ressemblant cliniquement à une maladie de Hodgkin (rare mais nécessitant l'arrêt du traitement).

Interactions médicamenteuses

liées au pouvoir inducteur de la phénytoïne donc baisse de l'activité du médicament associé (estroprogestatif et progestatif, AVK...).

Par contre, un certain nombre de médicaments (INH, phenylbutazone...) diminue la transformation hépatique de la phénytoïne ; ceci se traduit par une augmentation de la concentration plasmatique de phénytoïne avec apparition d'effets secondaires, en particulier



neurologiques.

15.3.3.4 Interaction avec les autres anti-épileptiques

— acide valproïque : baisse des concentrations de phénytoïne.
  Augmentation de la fraction libre de phénytoïne (signe de surdosage).
— diazepam : variations imprévisibles (augmentation, stabilité, baisse des taux de phénytoïne)
— progabide : augmentation possible des concentrations de phenytoïne.
— carbamazépine : réduction réciproque des taux.
— phénobarbital : Cf section « Phénobarbital Gardenal® » page 241.

La liste des médicaments et les mécanismes d’interaction ne peuvent être exhaustifs (nécessité de consulter Vidal, Guide National de Prescription et/ou Pharmacovigilance).

15.3.3.5 Conséquences pratiques

- difficile à manier
- la prescription doit s’aider des dosages plasmatiques (15 jours et 1 mois après la mise en route du traitement)
- dose adulte : 3 à 4 mg/kg/j (comprimé à 100 mg)
- dose enfant : 4 à 6 mg/kg/j
- 1 prise possible par jour (mais 2 prises préférables)

Attention ! toute augmentation posologique intempestive risque de saturer les capacités de bio-transformation et d’entraîner l’apparition de signes toxiques.

15.3.4 Valproate de sodium = dépakine®

— Actif dans les crises Grand mal
  Petit mal
— épilepsies myocloniques
— épilepsies partielles

15.3.4.1 Pharmacocinétique

— résorption : pic plasmatique retardé (forme galénique gastro-résistante)
— biodisponibilité : bonne (proche de 1, sauf formes LP)
— fixation protéique (grande variabilité). Peut être à l’origine d’interactions médicamenteuses (clofibrate).
— clairance variable (augmentation lors des associations)
— passage placentaire, dans le lait
— demi-vie : 10-20 heures.



15.3.4.2 Effets pharmacologiques

- Effet anti-convulsivant, anti-épileptique, le valproate de sodium inhiberait l'enzyme de dégradation du GABA.
- Inhibiteur du métabolisme oxydatif ralentissant les transformations du phénobarbital, du diazepam.
- augmentation des taux intra-cérébraux de GABA.

15.3.4.3 Effets indésirables

— Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements le plus souvent transitoires, début de traitement.

— **Hépatite** : des hépatites aiguës parfois mortelles peuvent compliquer le traitement par valproate.
Sujets les plus exposés :

  — nourrissons

  — enfants de moins de 3 ans avec épilepsies sévères.

  L'atteinte survient en règle dans les 6 premiers mois de traitement.
  Premiers signes éventuels (modifications du comportement, apathie, anorexie, subictère, hépatomégalie) imposent l'arrêt immédiat du traitement.

— Etats confusionnels (lors de mono ou de polythérapies) ; régressent à l'arrêt ou la baisse de posologie.

— Autres : tremblements, alopécies

15.3.4.4 Interactions médicamenteuses

- potentialisation possible avec neuroleptiques
- phénytoïne : cf. section 15.3.3 page 244.

15.3.4.5 Conséquences pratiques

Posologie adulte : 20 mg/kg/j
enfant : 30 à 40 mg/kg/j
répartie en 3 à 4 prises

Depakine® comprimés à 200 mg
comprimés à 500 mg
soluté buvable
sirop 200 mg par cuiller-mesure
Surveillance des taux plasmatiques possible mais grande variabilité intra-individuelle.



15.3.4.6 Autres formes

— Dépakine® chrono 500 : mêmes effets pharmacologiques et indésirables par rapport à la forme Dépakine® 500. On note un maintien des concentrations plasmatiques (dans des zones thérapeutiques) entre deux prises.
— Dépamide® (valpromide) : indiqué dans les épilepsies avec des manifestations psychiatriques.

15.3.5 Carbamazépine tégrétol®

- anti-épileptique psychotrope
- indiqué dans : Grand mal
  Epilepsie partielle
- traitement de la névralgie faciale
- prévention des psychoses maniaco-dépressives
- traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques.

15.3.5.1 Pharmacocinétique

— résorption lente et irrégulière
— distribution : le rapport entre concentration plasmatique et cérébrale est voisin de 1
— inducteur enzymatique, la carbamazépine est capable d'induire son propre métabolisme (variations individuelles de la demi-vie, variation selon le rythme d'administration).
— grandes fluctuations intra et inter individuelles
— demi-vie : 10 - 25 heures

15.3.5.2 Pharmacologie

— anticonvulsivant
— anti-épileptique
— psychotrope (cf psychiatrie)
— antalgique
— inducteur enzymatique

15.3.5.3 Effets secondaires

— cutanés allergiques
— digestifs
— hématologiques (leucopénie, thrombopénie)
— neurologiques (somnolence, vertiges)
— sécrétion inappropriée d'ADH



15.3.5.4 Conséquences pratiques

— Du fait des variations intra-individuelles dans un nycthémère, difficulté d'interprétation des résultats des dosages.
— Dose de charge impossible car signes « toxiques », à type de sédation et troubles visuels.
— Dose adulte 6 à 12 mg/kg/j à répartir dans la journée (3 à 4 prises/jour) ; établissement progressif (sédation) de la posologie efficace.

15.3.5.5 Interactions médicamenteuses

— Interactions car inducteur enzymatique
— Autre (cf Vidal)
  - lithium : risque de neurotoxicité
  - association contre-indiquée :
    - TAO® (augmentation des taux carbamazépine)
    - IMAO

15.3.5.6 Autres formes

- Tégrétol® LP
- Tégrétol® LP 200
- Tégrétol® LP 400

* permet une stabilisation des taux plasmatiques et donc de diminuer la variabilité ;
* permet 1 à 2 prises/jour avec les mêmes posologies quotidiennes (mêmes effets pharmacologiques, secondaires).

15.3.6 Benzodiapépines

Les benzodiazépines sont toutes anticonvulsivantes. Seules, quelques-unes d'entre elles sont utilisées comme anti-épileptiques.
Cinétique et effets pharmacologiques : cf. Psychiatrie.
Les benzodiazépines utilisées sont :

- le diazépam Valium®
- le clonazépam Rivotril®
- le clobazam Urbanyl®

— dans l'état de mal épileptique par voie intraveineuse directe lente :
  0.2 à 0.3 mg/kg : diazépam
  0.01 à 0.02 mg/kg : clonazépam
  Répétition de ces doses si les crises persistent.



— dans le traitement et la prévention des convulsions fébriles chez l'enfant :
  Valium® par voie intra-rectale : 0.5 mg/kg sans dépasser 10 mg (seringue canule de 10 mg) dans le traitement d'urgence de la crise convulsive.
  Dans le cas de la prévention immédiate d'une crise convulsive, tenir compte d'un éventuel traitement par benzodiazépines, administré soit de façon chronique, soit ponctuellement à cause de la fièvre et ne pas dépasser 1 mg/kg/jour.
— en administration par voie orale le plus souvent ne sont qu'un traitement d'appoint ou adjuvant (car installation d'une tolérance pharmacologique et effets secondaires -sédation- gênants).

15.3.7 Succinimides

15.3.7.1 Indications

Sans effet sur le Grand mal, plus efficace et moins toxique que les oxazolidinediones, l'éthosuximide (ZARONTIN®) est utilisé dans le traitement du petit mal.

15.3.7.2 Effets secondaires

- **troubles digestifs** très fréquents, nausées, vomissements, anorexie ;
- **troubles neuro-psychiques** : somnolence, céphalées, hoquet, euphorie. De vrais syndromes parkinsoniens ont été décrits.
  Des troubles psychiques (agitation, agressivité, anxiété) peuvent survenir chez des malades présentant des antécédents psychiatriques.
- **éruptions cutanées** : urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome lupique.
- **troubles hématologiques** : hyperéosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, aplasie médullaire.

15.3.7.3 Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse particulière n'a, jusqu'à présent, été signalée.

15.3.7.4 Dose

Adulte : 15 - 20 mg/j
Enfant : 20 - 25 mg/kg/j



15.3.8 Autres anti-épileptiques ; nouveaux anti-épileptiques

15.3.8.1 Vigabatrin SABRIL®

- analogue structural du GABA
- inhibition de la GABA transaminase (augmentation des taux de GABA)
- alors même que sa 1/2 vie est courte, l'effet est prolongé (blocage irréversible de l'enzyme)
- pas d'interaction avec autres antiépileptiques
- effets secondaires : somnolence, irritabilité, dépression, anomalies du champ visuel (rétrécissement concentrique du champ visuel), d'où la réalisation AVANT et tous les 6 mois d'un champ visuel.
- indication :
  réservé aux patients présentant une épilepsie rebelle en association avec autres antiépileptiques
  syndrome de West (spasmes infantiles) en monothérapie
- dose : comprimés à 500 mg
  2 g/j adulte
  40 mg/kg enfant

15.3.8.2 Gabapentine (NEURONTIN®)

- mécanisme d'action mal élucidé (modification de la libération de GABA ? action sur le métabolisme des acides aminés branchés ? Modulation des canauxsodiques ? intervention d'un récepteur membranaire spécifique ?) augmente le taux de GABA intra cérébral.
- pas d'interaction cinétique avec les médicaments antiépileptiques.
  1/2 vie courte : 6 h (nécessité de trois prises /jour)
- événements indésirables : somnolence, vertige, ataxie, nystagmus, céphalées, tremblements et diplopie (sont précoces et disparaissent en règle en quelques jours).
- indiqué :
  dans les épilepsies rebelles en addition avec les autres antiépileptiques
  En monothérapie de 1ère intention ou substitution
- dose : 1200 à 2400 mg par jour (gélule à 300, 400 mg) atteint en 2, 3 jours

15.3.8.3 Felbamate (TALOXA)

- analogue du meprobamate
- mécanisme d'action incertain (action faible sur GABA, sur canaux sodiques, inhibition glycine)
- 1/2 vie : 24 h
- effets indésirables : insomnie, irritabilité, nausées, **hépatite**, **aplasie médullaire**
  Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets indésirables
  Bilan hépatique et NFS avant traitement et toutes les 2 semaines
- indication : réservé à certaines formes graves d'épilepsie (syndrome de Lennox-Gastaut)



- Dose : augmentation progressive des doses
  comp à 400 et 600 mg
  600 à 1200 mg/j en 2 à 3 prises

15.3.8.4 Tiagabine (GABITRIL)

- analogue du GABA, inhibition du re-uptake du GABA (neuronal et glial)
- pas d'interaction avec autres antiepileptiques rapportées à ce jour (les inducteurs enzymatiques stimulent le métabolisme de la tiagabine)
- effets indésirables : insomnie, irritabilité, troubles du cours de la pensée, labilité émotionnelle, humeur dépressive, confusion
- indiqué dans les épilepsies rebelles en addition avec les autres antiépileptiques.
- dose : 15 à 30 mg/j
  comprimés à 5, 10, 15 mg

15.3.8.5 Topiramate (EPITOMAX)

- blocage canaux sodiques, augmentation action GABA, blocage des récepteurs kaïnate/AMPA
- inhibition du cytochrome CYP2C19, la phénytoine et la carbamazépine diminuent les taux de topiramate,
  diminution efficacité œstroprogestatif
- effets indésirables : ataxie, somnolence, troubles du langage, troubles mnésiques, confusion, troubles humeur, dépression. agitation, fatigue
- indiqué dans les épilepsies rebelles en addition avec les autres antiépileptiques.
- dose : augmentation progressive des doses
  200 à 600 mg/j
  comprimés à 50, 100, 200 mg

15.3.8.6 Lamotrigine (LAMICTAL)

- blocage canaux sodique, inhibition du release NMDA
- induit son propre métabolisme, augmente les taux de epoxycarbamazépine et la toxicité de la carbamazépine
- interactions potentielles avec carbamazépine, phénobarbital, valproate, phénytoine
- 1/2 vie : 24 h
- effets indésirables :
  nausées, malaise, ataxie,
  hypersensibilité cutanée (rash cutané, Lyell Steven-Johnson) ; celle-ci est favorisée par une augmentation rapide des doses, une posologie initiale trop importante, et une association avec valproate, et est de survenue précoce (8 1ères semaines),
  troubles hématologiques
  troubles hépatiques
  d'ou la nécessité d'une surveillance cutanée, hématologique et hépatique
- Indiqué :



dans les épilepsies rebelles (généralisées ou crises complexes) en addition avec les autres antiépileptiques.
Syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant en addition avec autres traitements

- dose :
  augmentation progressive des doses (utiliser les conditionnements comprimés à 25, 50 mg : instauration du traitement)
  posologie varie en fonction des associations avec autres antiépileptiques

15.3.9 Autres antiepileptiques

Injectable

Fosphénytoine : PRODILANTIN
Indications :
Etat de mal épileptique
Prévention des crises en post-opératoire
Administration en IM ou perfusion
Doses :
dose de charge : 15 mg/kg en perfusion lente (débit 100 à 150 mg/mn)
dose entretien : 4 à 5 mg/kg en perfusion (débit 50 à 100 mg/mn)
effets indésirables : cf phenytoine section 15.3.3 page 244

DEPAKINE
Indiqué si forme orale est impossible **et** pour une période inférieure à 3 jours
Dose : posologie antérieure en perfusion continue ou fractionnée
Effets indésirables : cf DEPAKINE

15.3.10 En cours d'étude actuellement

OXCARBAZEPINE (kéto-analogue de la carbamazépine) efficacité comparable à la carbamazépine, moindre effet inducteur et allergisant mais hyponatrémie, réaction croisée avec carbamazépine, diminution efficacité des œstroprogestatifs.
ZONISAMIDE (bloque canaux sodiques et calciques, potentialise l'inhibition GABAergique), tératogène

15.4 Maladie d'Alzheimer

La pathogénie exacte de la maladie d'Alzheimer (MA), caractérisée par une atteinte cognitive et comportementale, n'est pas encore clairement élucidée. Néanmoins, l'intervention d'un certain nombre de mécanismes (synthèse de substance amyloide, mécanismes inflammatoires, oxydatifs, apoptose cellulaire...) est à ce jour identifié. La prise en charge thérapeutique, en particulier médi-



camenteuse, a du fait des avancées des connaissances physiopathologiques et de la recherche clinique, nettement progressé ces dernières années.

15.4.1 Inhibiteurs des cholinestérasiques

La mise en évidence d'une atteinte précoce et intense du système cholinergique a conduit à l'élaboration de stratégies thérapeutiques d'activation de ce système. Parmi celles-ci, l'inhibition de l'activité enzymatique des cholinestérases, induite par la tacrine, le donepezil, la rivastigmine, et la galantamine entraînant une augmentation des taux d'acétylcholine cérébrale, est la seule ayant abouti à une conclusion thérapeutique.
Les propriétés pharmacologiques de ces médicaments diffèrent du fait de leur mode d'action anticholinestérasique (inhibition sélective ou non acétylcholinestérasique, butyrylcholinestérasique), de leurs propriétés pharmacocinétiques ou de leur tolérance distinctes.
Même si la finalité est commune à ces médicaments, un certain nombre de différences d'ordre pharmacodynamique et pharmacocinétique sont importantes à individualiser du fait d'une possible répercussion sur l'effet thérapeutique ou sur la tolérance.
On distingue ainsi :

1. Les anticholinestérasiques entraînant une inhibition réversible, rapide, concentration dépendante, sélectif, (donepezil) ou non de l'acétylcholinestérase (tacrine). L'effet pour être maintenu nécessite la présence permanente de l'inhibiteur.
2. Les inhibiteurs dont la réversibilité est plus lente formant un complexe enzyme dérivé carbamylé stable (rivastigmine). L'enzyme sous sa forme carbamylée est hydrolysée lentement et l'effet persiste (au moins 10 h) alors même que l'inhibiteur a disparu.
3. Le troisième type d'inhibiteur entraîne une inhibition irréversible par lésion covalente avec l'enzyme, la disparition de l'effet nécessite la synthèse de nouvelles enzymes (dérivés organo phosphorés, métrifonate) [non utilisé en thérapeutique].

Ces inhibiteurs des cholinestérases augmentent la quantité de choline au niveau de la synapse et nécessitent que les neurones présynaptiques soient encore suffisamment fonctionnels pour synthétiser la choline. C'est la raison pour laquelle les différents effets de ces médicaments ont été testés sur une population de patients, présentant une démence légère et modérée. Le résultat le plus clairement établi par les essais thérapeutiques est un retard du déclin cognitif qui se manifeste à partir de 3 mois de traitement et devient significatif à 6 mois.

15.4.1.1 Spécialités

[cognex® (tacrine) posologie 120/160 mg/j en 4 prises]
aricept® (donepezil) 10 mg/j en une seule prise
exelon® (rivastigmine) 12 mg/j en deux prises
reminyl® (galantamine) 16 à 24 mg/j en deux prises



15.4.1.2 Effets indésirables

Effets digestifs : nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée par activation du système cholinergique périphérique
Effets cardiaques : syncope, bradycardie, donc faire ECG avant prescription
Rhinorrhée,
Confusion, chutes

15.4.1.3 Précautions d'emploi

Ils possèdent des précautions d'emploi générales communes liées à leur mode d'action pharmacologique : asthme, troubles du rythme cardiaque, antécédents de convulsion, d'ulcères gastro-duodénaux, et lors d'anesthésie. Il convient de se méfier des syncopes par bradycardie, de demander l'avis d'un cardiologue en cas d'antécédent cardiaque et de surveiller attentivement le rythme cardiaque en cas d'association avec un traitement bradycardisant (beta-bloquants).

15.4.1.4 Tacrine (Cognex®)

Pratiquement plus prescrit
Ses principaux inconvénients sont la nécessité d'une recherche de dose par palier progressif de 15 jours, de quatre prises quotidiennes inhérent à sa pharmacocinétique et l'existence d'une toxicité hépatique imposant un suivi régulier du taux des transaminases hépatiques et empêchant souvent d'atteindre les doses efficaces (120 à 160 mg/j). En revanche, certaines études ont montré une durée assez longue du bénéfice obtenu plus de l'ordre de la stabilisation que de l'amélioration.

15.4.1.5 Donezepil (Aricept®)

Il a pour lui la facilité de prescription : une prise par jour, pas de toxicité hépatique, dose efficace d'emblée (un comprimé à 5 mg) bien que la dose optimale soit un comprimé à 10 mg, dose qui peut être obtenue après un mois à 5 mg. La prise vespérale peut parfois être à l'origine de cauchemars. Comprimés à 5 et 10 mg.

15.4.1.6 Rivastigmine (Exelon®)

Elle nécessite une recherche de doses par paliers successifs (augmentation tous les mois) sous couvert de tolérance essentiellement digestive, avec une posologie initiale de 3 mg/j, et maximale de 12mg/j en deux prises au repas.
Comprimés à 1.5, 3, 4.5 et 6 mg.



15.4.1.7 La Galantamine (Reminyl®)

Dernier anticholinestérasique ayant obtenu l'AMM. la galantamine potentialise par ailleurs l'action de l'acétyl-choline par action sur récepteurs nicotiniques.
Elle nécessite une recherche de doses par paliers successifs (augmentation tous les mois) sous couvert de tolérance essentiellement digestive, avec une posologie initiale de 8 mg/j, et maximale de 24 mg/j en deux prises au repas.
Comprimés à 4, 8 et 12 mg

15.4.1.8 Pharmacocinétique

Sur le plan pharmacocinétique, où les différences semblent plus faciles à établir, certaines propriétés permettent d'anticiper et d'expliquer certains points de tolérance. La tacrine et le donepezil sont métabolisés par le foie, avec une cinétique linéaire. Ainsi, un des métabolites de la tacrine, la 1 OH tacrine, est pour une grande part responsable de l'hépatotoxicité. Le métabolisme via les cytochromes peut être, pour la tacrine, le donepezil et la galantamine, à l'origine d'interactions médicamenteuses connues (paroxétine, fluoxétine, ketoconazole) ou non. La rivastigmine métabolisée par les estérases, induit une saturation hépatique avec à la clé une cinétique non linéaire.

15.4.2 Antagoniste glutamaergique

La mémantine (ebixa) est un antagoniste potentiel-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA.
Les effets ont été étudiés chez des patients présentant une démence sévère (MMS entre 3 et 14).
La posologie est de 20 mg/jour soit un comprimé matin et soir [cp à 10 mg] obtenue après une augmentation progressive des doses par paliers de 1/2 comprimé par semaine.
Les principaux effets indésirables rapportés :
Hallucinations (2 % vs 0.7 % placebo), confusion (1.3 % vs 0.3 % placebo)

15.5 Anti-vertigineux

Traitement symptomatique du vertige (demande une définition clinique du vertige et de distinguer le vertige vrai -atteinte du système vestibulaire- du pseudo vertige).
Médicaments **PROPOSES** dans les vertiges :

15.5.1 Anticholinergiques

— L'acétylcholine intervient comme neuromédiateur au niveau du système vestibulaire labyrinthique.



— C'est pourquoi on peut proposer dans le traitement ou la prévention du mal des transports, la scopolamine sous diverses formes, notamment en patch pour les adultes (scopoderm, TTS®).
— Les effets secondaires, les contre-indications sont en rapport avec leur activité pharmacologique (cf. S.N.A.).

15.5.2 Médicaments agissant sur l'histamine

15.5.2.1 Anti-histaminiques H_1

— Ils sont proposés dans le traitement du mal des transports (le bénéfice thérapeutique ne semble pas très bien démontré).
— Leur bénéfice éventuel serait lié à l'effet anticholinergique pour certains.
— Effets secondaires, surtout somnolence et sédation (effet anti-H_1) et effet anticholinergiques.

Cyclizine	Marzine®	
Diphenydramine	Nautamine®	(anti-H_1 et anticholinergiques)
Dimenhydrinate	Dramamine®	(anti-H_1 et anticholinergiques) cholinergiques
Promethazine	Phénergan®	(anti-H_1 Méclozine et anticholinergique phenothiazine)
Méclozine	Agyrax®	
Diménhydrinate	Nausilcam®	

15.5.2.2 Betahistine Serc®, Lectil®, Extovyl®

— Analogue de l'histamine
— Indiqué dans vertiges itératif avec ou sans signes cochléaires
— Effets secondaires : gastralgies, céphalées.

15.5.3 Inhibiteurs calciques

Flunarizine Sibelium®

— Effet inhibiteur calcique anti-histaminique H_1, dopaminolytique.
— Effets secondaires
  - sédation
  - dépression, syndrome extra-pyramidal



15.5.4 Neuroleptiques

— **« Proposés dans »** le traitement symptomatique des vertiges.
— N'ont d'action que sur les signes neurovégétatifs induits par les vertiges (nausées - vomissements).
— Ne doivent être utilisés que précautionneusement car ne sont pas dénués d'effets secondaires.
    — Neurologiques :
        • dyskinésie aiguë
        • dyskinésie tardive
        • syndrome extra-pyramidal
    — Cardiovasculaires : hypotension orthostatique

15.5.5 Autres

* Acetyl-D, L-leucine (Tanganil®)
Utilisée dans le traitement symptomatique des vertiges (forme injectable).
Effet pharmacologique ?

* Associations médicamenteuses

• Agyrax® : anti-histaminique + vasodilatateur

Les schémas thérapeutiques ne sont pas faciles à codifier. Il importe de différencier les prescriptions à visée symptomatique et hors vertiges (mal des transports) et un traitement antivertigineux vrai.

15.6 Antidépresseurs

Dépression
Bases comportementales, environnementales et biologiques parmi lesquelles la théorie monoaminergique de la dépression serait liée a un dysfonctionnement sérotoninergique avec upregulation des récepteurs



Antidépresseurs

Indications : Episode dépressif majeur
Effet évalué dans essais contrôlés

Délai d'action 15 jours/3 semaines (à partir du moment où dose efficace atteinte)
Revoir patient pour efficacité/tolérance

Durée du traitement 6 mois
Prolonger le traitement diminue le risque de récidives
Durée totale du traitement : ???

30 % de non-répondeurs quel que soit le traitement

Nécessité d'un arrêt progressif des doses

Effets indésirables : risque de passage à l'acte suicidaire, convulsions

LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS : les imipraminiques, les IMAO, les inhibiteurs du recaptage de la 5-HT

15.6.1 Les imipraminiques

15.6.1.1 Effets sur les neuromédiateurs

Ce qui sous tend l'effet thérapeutique, c'est essentiellement une inhibition de la recapture sérotoninergique et/ou noradrenergique, ce qui augmente le fonctionnement de ce(s) neuromédiateur(s). En retour, ceci diminue le nombre (ou la sensibilité) des récepteurs post synaptiques = down-regulation.
Cet effet sur le recaptage est plus ou moins spécifique d'un neuromédiateur ; de la sérotonine ; ex : clomipramine (Anafranil®) ; de la noradrénaline ; ex : desipramine (Pertofran®)

15.6.1.2 Autres effets pharmacologiques

— Anticholinergique périphérique et central M1 (et ses conséquences : effets indésirables sur l'œil, tube digestif, vessie, tachycardie et les contre indications qui en découlent).
— Antihistaminique H_1, et donc un effet sédatif
— Bloqueur adrénergique alpha, et donc effet central sédatif, et effets périphériques : notamment hypotension, majorée par l'orthostatisme, parfois très sévère, surtout à l'instauration du traitement.



— Bloqueur 5 HT2 post-synaptique (effet anxiolytique).

15.6.1.3 Leurs effets indésirables

Liés à la maladie

En début du traitement, c'est à dire pendant les 10 à 15 premiers jours, le ralentissement psychomoteur est amélioré avant que l'effet sur l'humeur dépressive et l'angoisse ne soit obtenu : on risque alors un passage à l'acte suicidaire. D'où l'intérêt, lorsqu'on a des raisons d'être inquiet, de la prescription d'un neuroleptique sédatif associé Melleril®, Théralène® ou Nozinan®, plutôt que d'une benzodiazépine.

- Risque d'inversion de l'humeur, (c'est à dire d'un état maniaque), d'un délire
- Risque d'exacerber un délire préexistant chez un schizophrène déprimé.

Liés aux effets centraux du traitement

- tremblements dose-dépendants
- dysarthrie (d'origine centrale) se surajoutant à la bouche sèche, parfois très gênants
- baisse du seuil épileptique, à l'origine de crises comitiales (se voit pour tous les antidépresseurs et neuroleptiques)

Liés aux effets parasympatholytiques

en périphérie : bouche sèche, constipation, rétention urinaire, crise de glaucome, tachycardie donc augmentation du débit cardiaque, donc du travail cardiaque ;
centraux : troubles de la mémoire, confusion.

Liés au blocage adrénergique de type alpha

central : sédation
périphérique : hypotension, majorée par l'orthostatisme, éjaculation rétrograde, impuissance.

Liés au blocage des récepteurs H_1 de l'histamine

sédation, prise de poids

Autres

— *Cardiaques*. Tachycardie par effet anticholinergique et par augmentation de l'activité noradrénergique (effet de type béta +) et effet quinidine-like (troubles du rythme) d'où une utilisation prudente si antécédents de troubles du rythme, de la conduction, et si association avec une substance quinidinique).

Ce sont ces effets qui ont le plus limité la prescription des imipraminiques en ville ; ces molécules restent des molécules prescrites essentiellement par des psychiatres, des neurologues.

Ces effets cardiaques gênent considérablement la prescription chez la personne âgée.

— *Immunoallergiques*



Imipraminiques
Imipramine, clomipramine, amitriptyline
Inhibition recapture NA, 5HT, DA et nombreux autres effets pharmacologiques Importants effets IIaires, sédation (H_1-) ; hypotension orthostatique (α1-) ; bouche sèche, retention urine, troubles vision, tachycardie, constipation, confusion (AcH-) ; convulsions, manie. Dangereux si ingestion doses toxiques (cœur, troubles du rythme), confusion Interactions : alcool, anesthésiques, traitement hypotenseur, ne doit pas être administré avec IMAO. Autres indications que dépression : anxiété, douleur

15.6.1.4 Pharmacocinétique

Les imipraminiques sont bien résorbés per os métabolisme hépatique (N'-déméthylation)
1/2 vie en moyenne 30 h
Métabolisme hépatique (N'-déméthylation) aboutissant pour certains à la formation de métabolites actifs.
Pour la majorité, pas de mise en évidence d'une relation concentration-effet.

15.6.1.5 Interactions médicamenteuses

- Conduisant à des contre-indications absolues :
  IMAO non sélectif (risque de syndrome sérotoninergique) RESPECTER délai de deux semaines entre arrêt IMAO et prise d'imipraminiques
  Sultopride : risque majoré de troubles du rythme
- Conduisant à des associations déconseillées :
  Alcool
  Clonidine (inhibition effet anti hypertenseur)
  IMAO sélectif
  IRS (augmentation des concentrations plasmatiques avec risque effet indésirable majoré)

15.6.1.6 Médicaments

Ne sont présentés que quelques exemples (pour une liste complète se référer au Vidal)
Clomipramine (Anafranil)°
Amitriptyline (Laroxyl)
Maprotiline (Ludiomil)



Doses : fourchette thérapeutique de 75 à 150 mg/j

15.6.2 Les IMAO

En bloquant la dégradation des médiateurs, on en augmente aussi le fonctionnement.
Les inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO) inhibent la dégradation de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine.
Les « IMAO A » sont plus spécifiques de noradrénaline et sérotonine,
Les « IMAO B » sont plus spécifiques de la dopamine.
L'inhibition peut-être irréversible ou réversible

15.6.2.1 Irréversibles

Liaison avec enzyme dont l'activité est bloquée jusqu'à nouvelle synthèse enzymatique, les neuromédiateurs (NA, DA, 5-HT) ne pourront être dégradés car l'enzyme est bloquée.
En cas d'IMAO irréversible, risque de crises hypertensives, d'hémorragies cérébrales en cas d'ingestion d'aliments apportant des amines
Concrètement, cette situation se produit quand on mange des aliments qui contiennent de la tyramine (fromages, bière). Celle-ci déplace la noradrénaline de ses sites de stockage, la libère dans la synapse et entraîne la crise hypertensive.
Même raisonnement pour la sérotonine (interaction IMAO, imipraminique ou IRS) entraînant le syndrome sérotoninergique.

15.6.2.2 Réversibles

La liaison avec l'enzyme peut être déplacée en cas d'apport de NA. La NA sera alors dégradée par la MAO libérée.
Cette noradrénaline n'aura donc pas sa dégradation totalement bloquée, et cette noradrénaline sera en partie métabolisée, donc n'aura pas un effet trop important

15.6.2.3 Indications

IMAO A : le moclobémide (Moclamide®), la toloxatone (Humoryl®)
Ont montré des effets dans la dépression
IMAO B : la selegiline (Déprenyl®)
pas d'effet antidépresseur prouvé ; utilisation dans la maladie de Parkinson.
IMAO irréversible et non spécifique : le Marsilid® n'est plus utilisé que très rarement (dépression résistante). Outre un important « effet fromage », il peut induire des hépatites (parfois mortelles).



IMAO
Irréversibles (Marsilid®) **Réversibles (IMAO A° : toloxatone, moclobémide)**
Persistance de l'effet à l'arrêt pendant plusieurs semaines pour le marsilid Risque effets cardiaques (hypotension par blocage, ou hypertension par effet « fromage ») stimulation (insomnie) Interactions : ne doit pas être administré avec imipraminiques ou IRS

15.6.3 Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS)

IRS
Fluoxétine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline, citalopram
Même effets et délai d'action sur dépression que imipraminiques Moins d'effets « toxiques » (cœur en particulier) que les imipraminiques et les IMAO Effets indésirables : nausées, vomissements, hyponatrémie, insomnie, troubles sexuels, convulsions Risque de « crises sérotoninergiques » (hyperthermie, raideur, collapsus) en cas d'association avec IMAO, agoniste sérotoninergique (cf antimigraineux) Autres indications que dépression : anxiété

Par rapport aux deux classes précédentes, ils ont une spécificité d'action sur le système sérotoninergique.
On en attend a priori comme avantages :

— que leur seul effet central soit l'action sur la dépression
— une tolérance cardiaque bonne (par comparaison aux imipraminiques) et donc une utilisation sans problème chez la personne âgée.

Actuellement, ils seraient souvent prescrits de façon irrationnelle/fantaisiste, à posologie et à durée fantaisistes.



15.6.3.1 Effet antidépresseur

inhibition de la recapture de la sérotonine

15.6.3.2 Effets indésirables

fréquents chez la personne âgée.

- digestifs : directement liés à la stimulation serotoninergique, (nausées, vomissements), surtout en début de traitement ; ils disparaissent assez vite.
- tremblements et fasciculations, avec des sueurs : parfois très intense.
- agitation et confusion.
- akathisie (jambes sans repos) : très invalidant, notamment la nuit ; peut retentir sur l'état général.
- troubles sexuels (comme tous les antidépresseurs), plus fréquents chez l'homme
- hyponatrémie, par hypersecrétion d'ADH, se manifestant par un ralentissement idéique, une modification du caractère, une confusion.
- exacerbation de l'anxiété, à n'importe quel moment du traitement

15.6.3.3 Les produits

Ils ont tous la même magnitude d'effet antidépresseur, les mêmes effets indésirables.
Ils présentent entre eux des différences pharmacocinétiques importantes, de la paroxétine (Deroxat®) demi-vie de l'ordre de 1 j, à la fluoxétine (Prozac®) demi-vie de l'ordre de la semaine, ce qui peut les différencier notamment pour la fréquence des syndromes de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.
Ils ont pour certains des effets inhibiteurs des cytochromes, donc on doit vérifier dans le Vidal la compatibilité de leur usage avec celui des autres médicaments pris.
Il existe pour certains des molécules génériques (fluoxetine)

15.6.4 Les inhibiteurs de recapture de la sérotinine et de la noradrénaline

Intérêt : faire au plan central la même chose que l'antidépresseur « de référence », l'imipramine.

Les molécules :
Venlafaxine (Effexor®)
Milnacipran (Ixel®)

Effets indésirables :
Ce sont ceux des IRS, à quoi il faut ajouter ceux liés à une augmentation du fonctionnement noradrénaline : problèmes cardio vasculaires, HTA.



15.6.5 Autres antidépresseurs

Miansérine (athymil®)
Essentiellement noradrenergique, par blocage alpha-présynaptique.
A dose forte, bloque les 5 HT2 post-synaptique.

Viloxazine (vivalan®)
Agit sur les récepteurs post-synaptiques béta
Plutôt stimulant (excitation), et possède des effets cardiaques.

Tianeptine (stablon®)
Diminuerait le fonctionnement serotoninergique.

Mirtazapine (Norcet®)
(1) Effet $\alpha 2$ bloqueur au niveau noradrénergique d'ou augmentation du fonctionnement noradrénergique entraînant (2) une stimulation des récepteurs $\alpha 1$ situés sur les neurones sérotoninergiques et (3) une augmentation du fonctionnement 5HT
(1) Effet $\alpha 2$ bloqueur au niveau des terminaisons sérotoninergiques d'où (2) augmentation du fonctionnement 5HT
(1) Blocage 5HT2 et 5HT3 Post synaptique (2) stimulation des 5HT1 post

Tous ont l'indication antidépresseur :
Tous ont montré une efficacité

— dans des essais contrôlés vs placebo et vs produit de référence ;
— dans le cadre d'épisodes dépressifs majeurs (symptomatologie définie, sera précisée lors du certificat de psychiatrie).
— chez des personnes âgées i.e. de 60 ans.

15.6.6 Généralités, conclusions

— 30 % de non répondeurs dans les études
— risque de passage à l'acte suicidaire
— risque de crises convulsives
— délai d'action de 15 à 21 jours à partir du moment où on est à dose efficace
— le patient doit de toutes façons être revu pour juger tant de la tolérance que de l'efficacité
— la durée du traitement d'un épisode dépressif sera d'environ 6 mois. Après, ce n'est pas encore réglé. Continuer diminue le risque de rechute, mais on aimerait savoir (prévoir) qui va rechuter pour leur réserver le traitement
— tout traitement doit être arrêté progressivement (sur plusieurs semaines).



15.7 Antipsychotiques - Neuroleptiques

15.7.1 Généralités

Petit aperçu sur la schizophrénie :
Etat psychotique durant depuis plus de 6 mois, et comportant des épisodes de plus de 6 mois :

— dits « productifs ou positifs » (hallucinations visuelles ou auditives, cours de la pensée désorganisé, délire, catatonie)
— dits « négatifs », le retrait, l'anhédonie, une apathie, l'alogie (impossibilité d'exprimer les sentiments), athymhormie, perte de l'initiative, du contact.
  On peut observer ces deux types de symptômes, chez un même patient, selon le moment, et selon le traitement.
— Existence par ailleurs de troubles cognitifs, d'agressivité, de troubles anxio-dépressifs

Bases biologiques de l'utilisation des neuroleptiques dans la schizophrénie.

Les neuroleptiques sont utilisés depuis 1950 sur des bases empiriques. Actuellement, on peut raisonner sur certaines bases biologiques de la schizophrénie :

— une hyperactivité dopaminergique dans le système méso-limbique expliquerait les symptômes positifs ; ces mêmes symptômes sont d'ailleurs observés dans le cadre de l'usage des stimulants dopaminergiques (pour traiter la maladie de Parkinson).
— un déséquilibre cortico sous-cortical, un dysfonctionnement de l'interaction glutamatergique et sérotoninergique dans le cortex préfrontal expliqueraient les symptômes négatifs [ces symptômes pourraient être en rapport avec un déficit cortical en dopamine ?, avec le blocage dopaminergique méso-cortical (aggravation ou cause véritable ?)].

15.7.2 Propriétés pharmacologiques

Chez l'animal : suppression des mouvements spontanés, de comportements complexes.
Chez l'Homme : diminution de l'agitation, réduction de l'initiative, les fonctions intellectuelles restant globalement normales.
Diminution rapide de l'agitation psychotique.

Définition d'un neuroleptique (Delay et Deniker) : un neuroleptique est une substance entraînant :

— indifférence affective
— diminution de l'agressivité de l'agitation
— diminution ou disparition des hallucination/délire i.e. réduction de la psychose
— effets neurologiques et neurovégétatifs

Un neuroleptique atypique a, globalement les mêmes effets antipsychotiques ; il est atypique sur-



tout quant à ses effets indésirables

15.7.3 Les antipsychotiques-neuroleptiques conventionnels

Les neuroleptiques peuvent appartenir à différentes classes chimiques (il y a peu d'intérêt à connaître ces classes - elles sont désignées dans le Vidal en cas de besoin - sauf à prévoir certains effets indésirables).

classe	phénothiazines	butyrophénones	thioxanthènes	benzamides
exemple	chlorpromazine	haloperidol	flupenthixol	amisulpride

Comme c'est souvent le cas, les NL ont simultanément plusieurs effets sur des neuromédiateurs différents.
L'un d'entre eux, le blocage des récepteurs dopaminergiques, semble responsable de l'effet thérapeutique.

15.7.3.1 Effets pharmacologiques

1. **En rapport avec le blocage dopaminergique**
   Quelle que soit leur structure, les antipsychotiques-neuroleptiques sont tous des bloqueurs dopaminergiques post-synaptiques (D2) avec pour conséquences :
   a. au niveau méso-limbique, le contrôle des symptômes positifs, ou effet anti-productif
   b. au niveau nigro-strié, des syndromes extra-pyramidaux :
      — akinésie, tremblement
      — dyskinésie
         — soit **dyskinésies précoces** dès la 1e prise souvent, de type choréïques,
         — soit **dyskinésies tardives**

         Les dyskinésies tardives surviennent après des traitements prolongés à dose forte (mais parfois à dose faible, après un an de traitement). Elles seraient liées à l'augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques nigrostriés (up-regulation) du fait du blocage dopaminergique post-synaptique chronique. Cependant, elles évoluent rapidement pour leur propre compte, ne disparaissant plus même si on augmente ou diminue les doses.
      — soit grandes crises dystoniques du tronc,
      — soit des akathisies, syndrome des jambes sans repos, jour et nuit.
   c. au niveau meso-cortical, la production de symptômes négatifs de la schizophrénie, troubles cognitifs
   d. au niveau hypothalamo-hypophysaire, une augmentation de la prolactine, des galactorrhées, voire des gynécomasties.



e. au niveau du centre du vomissement (CTZ hors barrière hémato-encéphalique) : effet antiémétique

2. **Autres effets pharmacologiques**
   Ces effets ne sont pas toujours présents

— blocage des récepteurs H_1 à l'histamine : effet antihistaminique pouvant expliquer une sédation et une prise de poids,
— blocage des récepteurs alpha 1 adrénergique, à l'origine en périphérie d'une hypotension artérielle majorée à l'orthostatisme,
— blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M1, avec tous les effets périphériques de type atropine (bouche sèche, constipation, mydriase, tachycardie) et les effets centraux (troubles de la mémoire, confusion).
— blocage des récepteurs 5HT (prise de poids, stimulation appétit)

15.7.3.2 Pharmacocinétique

Absorption intestinale variable, en règle substances bien résorbées par voie orale.
Métabolisme : 1er passage hépatique important avec nombreux métabolites.
Passent la barrière hémato-encéphalique, et pour la plupart les concentrations dans le SNC sont faibles
Demi-vie assez longue (de l'ordre de 12-30 heures).

Neuroleptiques retard :
Intérêt : maîtriser l'observance (une injection ou prise orale toutes les semaines ou 15 jours)
Inconvénient : impossibilité de moduler la dose ou de contrôler l'absorption en cas d'effet indésirable grave.

15.7.3.3 Effets indésirables

- **Neurologiques** : syndrome extrapyramidal, dyskinésies, torticolis spasmodique, dyskinésies tardives, confusion.
- **Endocriniens** : impuissance, amenorrhée, gaklactorrhée (hyperprolactinémie).
- **Anticholinergiques** : pour certains, avec les contre-indications qui y sont liées.
- **Hypotension avec risque de chutes** (blocage alpha 1 adrénergique).
- **Allergie**.
- **Agranulocytose**, fréquente sous clozapine, rare sous phénothiazines.

Effets alpha bloqueur et ses risques d'hypotension orthostatique et donc de chute.
Risque allergique

Le syndrome malin :

(en rapport avec une dysrégulation de la température interne)



est un tableau clinique associant :

— une augmentation de la température corporelle (la température monte de jour en jour)
— un syndrome extrapyramidal avec de grandes contractures
— des signes de lyse musculaire, avec élévation des CPK, myoglobinurie et sa conséquence l'insuffisance rénale
— des troubles neurovégétatifs, sueurs, dysrégulation de la pression artérielle
— à l'extrême, le décès.

Au décours de ce syndrome malin, la question de la reprise du traitement se pose : changer de produit ? de classe ? de dose ? attendre ?
On sait que la récidive n'est pas systématique.

15.7.3.4 Indications

— Etats psychotiques productifs ou déficitaires
— Sédation en urgence (neuroleptiques à demi-vie brève)
— à faible dose, certains sont utilisés comme anxiolytiques.
— antiémétiques car bloquent la CTZ ; voir cours sur les antiémétiques (ex : le métoclopramide ou Primpéran® : moins utilisés qu'avant)
— en anesthésiologie.

Forte variabilité intra et interindividuelle : les posologies s'ajustent régulièrement selon les effets recherchés et gênants observés.

ANTIPSYCHOTIQUES-NEUROLEPTIQUES

Effets indésirables moteurs (blocage dopaminergique)

DEUX TYPES D'EFFETS
aigu réversible à type de dystonie, syndrome parkinsonien,
tardif irréversible dyskinésie tardive

AIGU
mouvements involontaires, tremblement, rigidité, en rapport probable avec blocage des récepteurs de la voie nigro-striée

TARDIF
dyskinésies tardives de la face et des membres après des mois ou années de traitement (hypersensibilité des récepteurs striataux ?)

Ces effets indésirables seraient moins importants et moins fréquents avec les neuroleptiques atypiques (clozapine, olanzapine, rispéridone)
Pas d'association systématique d'anticholinergiques pour prévenir un syndrome extrapyramidal, de crainte d'accroître le risque de dyskinésies tardives parfois irréversibles.



ANTIPSYCHOTIQUES-NEUROLEPTIQUES
Autres effets indésirables

— **Blocage des récepteurs dopaminergiques**
hyperprolactinémie, amenorrhée, galactorrhée
— **Blocage autres récepteurs**
bouche sèche, vision trouble, constipation, rétention urine, confusion (Ach-), hypotension, sédation (alpha-), prise de poids (5-HT).
— **Leucopénie, agranulocytose** (phénothiazines, surtout clozapine : prescription encadrée d'une surveillance hématologique les 3 premiers mois).
— **Syndrome malin**
fièvre, hypertonie, état de choc (réanimation)

15.7.4 Les antipsychotiques-neuroleptiques atypiques

Ce qui n'est pas résolu avec les antipsychotiques conventionnels, c'est

— l'existence de résistances, c'est à dire d'inefficacité chez certains sujets
— la présence de syndromes extrapyramidaux
— le traitement des signes négatifs, qui reste difficile.

Dans les noyaux nigro-striés ou le blocage dopaminergique induit des syndromes extrapyramidaux, il existe en présynaptique des récepteurs dopaminergiques, mais aussi des récepteurs sérotoninergiques, de type 5HT2, dont la stimulation freine le fonctionnement dopaminergique. Ainsi, des molécules ayant un effet antagoniste 5HT2 vont-elles induire moins (voire pas) d'effets extrapyramidaux.
Les antipsychotiques atypiques ont donc pour **propriétés** :

— un effet antidopaminergique D2 mesolimbique, recherché
— un effet anti-D2 nigrostrié (gênant), tempéré par un blocage 5 HT2A
— un effet anti-D2 hypothalamohypophysaire tempéré par le blocage 5HT2A
— un effet anti-D2 meso-cortical possiblement responsable pour une part des symptômes négatifs tempéré par le blocage 5HT2A

Ainsi, ces antipsychotiques peuvent avoir un effet anti déficitaire, anti productif, avec peu d'effet extrapyramidal.

Spécialités :
la clozapine (Leponex®) a une particularité gênante : elle induit des agranulocytoses, fréquentes.
Usage hospitalier.
la rispéridone (Risperdal®)
l'olanzapine (Zyprexa®)



15.8 Anxiolytiques

Sur le plan clinique on distingue :
l'anxiété généralisée, les troubles obsessifs - compulsifs, les troubles phobiques (la phobie sociale), les troubles paniques, syndromes post-traumatiques.

15.8.1 Généralités

Bases biologiques participant à la survenue d'épisodes anxieux :
le système GABA, système inhibiteur
le système noradrénergique
le système sérotoninergique

Le GABA ; le récepteur du GABA
un super récepteur où se fixent, sur différents sites :

- le GABA, les benzodiazépines, les barbituriques, l'alcool ;
- le GABA ouvre le canal chlore, le chlore peut alors rentrer dans la cellule, ce qui inhibe l'activité cellulaire.

En l'absence de GABA, la fixation des benzodiazépines sur le récepteur au GABA n'a pas d'effet.
Les benzodiazépines augmentent l'affinité du GABA pour le récepteur, leur rôle est donc d'augmenter l'inhibition Gabaergique.
Les autres médiateurs impliqués : sérotonine, noradrénaline.
La sérotonine serait impliquée dans le contrôle du passage à l'acte.
Les troubles obsessifs compulsifs (TOC) comportent un parasitage du schéma d'action par l'absence de passage à l'acte.

15.8.2 Les médicaments

15.8.2.1 Les benzodiazépines

La classe anxiolytique de référence.
Toutes, à la dose adéquate, ont les mêmes effets pharmacodynamiques :

- anxiolytique
- sédative
- hypnotique
- amnésiante (amnésie antérograde)
- anticonvulsivante (font disparaître les convulsions induites chez l'animal)
- myorelaxante



— tolérance, dépendance.

Les benzodiazépines sont indiquées comme anxiolytiques et/ou hypnotiques.
Celles qui ont pour indication l'anxiété ne devraient pas, sauf exception, être prescrites plus de 12 semaines, inclus le temps nécessaire à la diminution progressive des doses.

Effets indésirables

- la sédation
- addition de l'effet de l'alcool
- réactions paradoxales, surtout chez l'enfant et la personne âgée (excitation, aggravation de l'agitation anxieuse)
- tolérance et dépendance physique et psychique (syndrome de sevrage)
- amnésie, mais il existe une tolérance à cet effet avec le temps (ainsi que pour l'effet antiépileptique ; discuté pour l'effet anxiolytique).

Contre-indications

Absolue : insuffisance respiratoire
Relatives :

- la myasthénie (selon le stade de la maladie, la sédation et/ou la myorelaxation peuvent induire essentiellement une décompensation respiratoire...)
- la grossesse (nécessité d'évaluer le bénéfice/risque).

Pharmacocinétique

Absorption complète par VO, variable et irrégulière après IM.
Certaines ont un métabolite actif (avec une demi-vie ≥ soixante heures)
Les demi-vies peuvent être de très courtes (8h) à longues (>100h)

15.8.2.2 Les antidépresseurs

Sont efficaces :

- la fluoxétine (Prozac®) et la paroxétine (Déroxat®), à doses bien supérieures à celles utilisées dans la dépression.
- la clomipramine (Anafranil®), par son effet sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 post synaptiques, également utilisé dans les troubles phobiques.
- la fluvoxamine (Floxyfral®).

Autre : la buspirone (Buspar®)
Utile dans certaines pathologies anxieuses avec un hyperfonctionnement serotoninergique.
5HT1, agoniste partiel : entraîne une up-régulation des récepteurs sérotoninergiques.
L'effet sur l'anxiété est retardé, le temps que ces ajustements se fassent ; différent des benzodiazépines, dont l'effet (inhibiteur via l'ouverture du canal chlore) est immédiat.



15.9 Normothymiques - Lithium

Thymorégulateur
Action curative dans les accès maniaques observés dans la psychose maniaco-dépressive
Prévention des rechutes dans psychose maniaco-dépressive

15.9.1 Effets pharmacologiques et mécanisme d'action

Le lithium est un cation, qui peut mimer les effets du sodium sur les tissus excitables (canaux sodiques voltages dépendants), s'accumule dans la cellule (n'est pas « éliminé » par Na^+/K^+-ATPase), entraînant une perte relative en K intra-cellulaire d'ou dépolarisation cellulaire.
Effets sur monoamines : augmentation du turn-over cérébral de NA et 5HT
Action sur deux second messagers :

— action sur phosphatidyl inositol (blocage hydrolyse du inositol phosphate en inositol libre) d'où accumulation de inositol phosphate en intra-cellulaire
— diminution hormone productrice de AMPc (ADH au niveau rénal, TSH pour la thyroïde)

15.9.2 Pharmacocinétique et surdosage

Bonne absorption per os
Elimination rénale : la clearance rénale est la même que la clearance proximale du sodium.
D'où compétition avec élimination du sodium :
Des variations dans l'élimination du sodium (ex : régime désodé, diurétiques entraînent une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale du lithium), modifient la lithiémie ; = **interactions nombreuses**.

La demi-vie plasmatique est de 12 heures, le steady state (plateau d'équilibre) est atteint en 2 semaines environ. L'étude des concentrations intra-érythrocytaires (reflet du lithium intra-cellulaire) mettent en évidence une excrétion plus lente (1 à 2 semaines).

Existence d'une relation concentration effets :

— les concentrations thérapeutiques sont comprises entre 0.6 et 1 mmol/l.
— les effets toxiques sont observés pour des concentrations supérieures à 1.6 mmol/l.

15.9.3 Effets secondaires

Précoces (disparaissent en cours de traitement, peuvent réapparaître en cas d'interaction qui augmente le lithiémie) :



- nausées, vomissements, diarrhées (obligent l'arrêt du traitement)
- sédation
- tremblement des extrémités
- hypotonie

Tardifs :

- tremblement
- prise de poids
- polyurie (inhibition ADH)
- goitre, hypothyroïdie

15.9.4 Autres thymorégulateurs

Carbamazépine, valproate de sodium (voir section « Anti-épileptiques » page 240)



Chapitre 16

Endocrinologie - Métabolisme

16.1 Médicaments utilisés en endocrinologie-métablisme

16.1.1 Obésité

Quelques mots seulement parce qu'actuellement, le traitement médicamenteux de l'obésité est secondaire par rapport aux autres interventions thérapeutiques.
L'obésité est un problème majeur de santé publique.
L'obésité **se définit** par un IMC (Indice de Masse Corporelle, poids en kg divisé par le carré de la taille) supérieure à 30 kg/m^2. La surcharge pondérale se définit par un IMC entre 26 et 29.9 kg/m^2.
Si on avait un médicament efficace et peu toxique, il serait indiqué pour les IMC élevés (à partir de 26 kg/m^2), un médicament à effet indésirable rare mais grave aura une indication limitée aux obésités très sévères (ICM>30 kg/m^2).
Les causes de l'obésité sont inconnues, des facteurs génétiques, environnementaux, socioculturels et familiaux sont évoqués.
Les traitements médicamenteux

- **Les anorexigènes :** longtemps utilisés à tort et à travers, pour perdre un kilo de trop avant les vacances chaque année par exemple, ils ne sont plus sur le marché car on a réalisé (après une très longue utilisation) qu'ils induisaient (rarement, certes) des hypertensions pulmonaires, qu'il fallait greffer (cœur poumon) ensuite... et des valvulopathies. Ils ne sont plus commercialisés.
- **L'inhibiteur de la lipase intestinale :** orlistat (Xenical®). Le recul est insuffisant pour cette classe, à la fois en terme d'efficacité et en terme d'effets indésirables.
  Des études contrôlées comparant le produit au placebo sur des milliers de sujets ont montré sur 2 ans un gain (baisse de poids) de 10 % environ par rapport au placebo.
  Les effets indésirables sont liés à la non-résorption des graisses : steatorrhée, flatulences, selles molles. Il est indiqué à partir de IMC >28 kg/m^2.



16.1.2 Les médicaments du diabète

16.1.2.1 Introduction

Le diabète est une maladie fréquente. On estime qu'en France il y a 1/2 million de diabétiques insulinodépendants et 1,5 millions de diabétiques non-insulinodépendants.
L'équilibre glycémique se fait entre :

Les facteurs qui augmentent la glycémie	et	les facteurs qui diminuent la glycémie
la prise de nourriture l'hormone de croissance les catécholamines le glucagon les corticostéroïdes		l'insuline l'effort physique

Il existe deux types de diabète : le diabète insulinodépendant (DID, type 1), et le diabète non insulinodépendant (DNID, type 2), qui peut devenir insulinodépendant/requérant par la suite.

16.1.2.2 Le diabète insulinodépendant

Il a fallu attendre la démonstration du manque de sécrétion d'insuline par Banting et Best (1922) pour que les diabétiques puissent avoir un traitement substitutif.
Chez un sujet normal, la régulation de la sécrétion d'insuline est parfaite à tout instant. La sécrétion se fait par pulses, essentiellement lors de la stimulation par un repas. C'est une régulation fine et rapide : la libération d'insuline suit strictement les variations glycémiques. La demi-vie d'élimination de l'insuline endogène est courte, 4-5 min.
Chez un sujet sain, il n'y a ni hypo- ni hyperglycémie.
Si la sécrétion d'insuline est absente (DID) et qu'on substitue l'insuline endogène par des injections d'insuline exogène, on en est très loin de la régulation normale. Dans ce cas-là, l'adaptation de la dose d'insuline remplace la régulation et se fait en mesurant la glycémie et en ajustant plus ou moins bien la dose de l'insuline en fonction des besoins (repas, effort physique, jour/nuit). En outre, la sécrétion physiologique permet au foie une captation importante au premier passage (le pancréas est relié au système porte) qui ne se fera pas pour l'insuline injectée (iv, sc, im).

1. **Les effets de l'insuline**

   — Elle augmente la captation du glucose par le muscle, le foie, le cerveau, le tissu adipeux.
   — Elle augmente la glycogénèse
   — Elle diminue la glycogenolyse.
   — Elle diminue la lipolyse et augmente la proteinosynthèse (inhibe la néoglucogénèse à partir des acides aminés).

   La conséquence de ces différents effets : la baisse de la glycémie.



En outre, elle

- augmente la captation cellulaire du potassium d'où risque d'hypokaliémie lors du traitement par insuline iv du coma acido-cétosique,
- possède une action anti-cétogène en diminuant la lipolyse et en augmentant la lipogénèse d'où le risque de prise de poids si la dose de l'insuline dépasse les besoins.

2. **Quelle(s) insuline(s) pour couvrir les 24 heures de la journée ?**
Toutes les insulines actuelles sont des insulines humaines fabriquées par génie génétique. On avait avant des insulines de porc ou de bœuf, différant de l'insuline humaine par quelques acides aminés et qui donnaient plus fréquemment des allergies à l'insuline.

a. **Insulines d'action rapide et brève**
Début d'effet hypoglycémiant par voie s.c. : 15 à 30 min, pic : entre 1,5 et 4 h, fin : 6 h. Pour couvrir les 24 h, il est donc nécessaire de donner 4 injections/j. Les insulines rapides antagonisent le pic glycémique dû au repas. Puisqu'il y a un temps de latence, due à la phase d'absorption du tissu souscutané, l'injection doit se faire avant les repas.

b. **Insulines intermédiaires**
Action moins rapide : début d'effet : 30 à 45 min, pic : entre 3 et 9 h, durée totale de l'effet : 10 à 20 h.

c. **Insulines d'action prolongée**
Début d'effet : 1 à 2 h, pic : entre 6 et 9 h, fin : 24 h

Les insulines d'action intermédiaire et prolongée assurent « une sécrétion de base » mais ne corrigent pas correctement les pics glycémiques.
La réponse glycémique à une injection d'insuline est très variable. Cette variabilité est essentiellement due à l'absence de la régulation précise (rétro-contrôle) qui existe chez le sujet non diabétique.
On souhaite obtenir une glycémie presque normale et, si possible, tout le temps. En fait, l'objectif n'est pas simplement couvrir toute la journée mais aussi éviter les excursions glycémiques.
L'absence de rétro-contrôle fait que, pour baisser une hyperglycémie donnée chez un même malade à des moments différents, il faut souvent donner des doses différentes d'insuline. Cela vient de la variabilité de l'effet de l'insuline.

La variabilité de l'effet de l'insuline, même chez le même sujet, est due à plusieurs facteurs :

Au niveau de l'absorption

- site de l'injection : l'absorption est différente d'une région à l'autre (cuisse versus paroi abdominale, région deltoide - vascularisation différente)
- l'absorption du site d'injection varie en fonction du flux sanguin local (bain chaud - vasodilatation ; effort physique - vasoconstriction suivie de vasodilatation après effort → risque d'hypoglycémie)
- profondeur de l'injection (tissu adipeux versus muscle, tissu sous-cutané)
  *longueur d'aiguilles, angle de l'injection



Au niveau de la contre-régulation

- distance par rapport au repas
- hormones contre-régulatrices : hormone de croissance, catécholamines, cortisol, les premières années du DID : glucagon - sa sécrétion disparaît avec le temps.
- exercice physique - facteur unique, à part l'insuline mais en présence de l'insuline, capable de baisser la glycémie

3. **Les objectifs du traitement du DID**

   1. Eviter les comas acido-cétosiques, dont on mourrait jadis.
   2. Prévenir les complications :
      microangiopathies (rétine, reins) et macroangiopathies (AVC, coronaropathie, infarctus du myocarde...)

Depuis 1993, il est démontré qu'on prévient les complications microangiopathiques par un traitement intensif assurant une glycémie presque normale. Cela nécessite un minimum de 3 injections/jour d'insuline.
LE PRIX A PAYER :
Plus on veut normaliser la glycémie avec de l'insuline, plus on prend de risque d'hypoglycémie, car la marge thérapeutique est étroite. Le même effet pharmacologique étant à l'origine de l'effet recherché et (selon la dose, les conditions et le moment) son éventuel dépassement se traduit par une hypoglycémie. Le dilemme majeur : éviter les complications en optimisant la glycémie, stratégie, qui, à son tour, favorise l'apparition des hypoglycémies.
Une hypoglycémie prolongée peut laisser des séquelles neurologiques (personnes âgés vivant seules...).
Même avec les moyens les plus modernes, on ne sait pas garder constant à tout instant le rapport insuline/glycémie aussi bien qu'un organisme non diabétique.
L'auto-contrôle glycémique et une bonne éducation thérapeutique du malade sont la base du contrôle d'un diabète type 1.

16.1.2.3 Le diabète non-insulinodépendant

Deux sous-types :

- phase initiale d'hyperinsulinémie, (puis l'hypo-insulinémie), ou
- une hypo-insulinémie d'emblée

L'hyperinsulinémie témoignerait d'une résistance à l'insuline dont la sécrétion augmenterait pour maintenir l'entrée du glucose dans les tissus.
La surcharge pondérale va de pair avec l'insulinorésistance → risque d'épuisement de l'hyperinsulinémie compensatoire → intolérance au glucose → hyperglycémie à jeun.

L'objectif du traitement :
Normaliser l'équilibre glycémique pour prévenir l'apparition des complications.
L'UKPDS - grande étude en Grande-Bretagne - a démontré que la normalisation de la glycémie - par n'importe quel moyen - prévient l'apparition des complications du diabète type 2.



Les médicaments du diabète type 2

a. **Les sulfamides hypoglycémiants**

Ils augmentent la sécrétion d'insuline et font donc baisser la glycémie. Leur utilisation à long terme prévient les complications si l'équilibre glycémique est satisfaisant.
La conséquence de la stimulation de l'insulino-sécrétion : augmentation de l'appétit, prise de poids, risque d'hypoglycémie.
Question à laquelle nous n'avons pas de réponse actuellement : Est-ce que ça ne risque pas de rendre les diabétiques type 2 insulino-nécessitants plus tôt ?

Mécanismes d'action

Pancréas :

1. Augmentation de la sensibilité des cellules bêta au glucose
2. Augmentation de la libération de l'insuline

   Les sulfamides hypoglycémiants (SH) ne stimulent pas la synthèse de l'insuline, ils stimulent la libération.

Effet *extra-pancréatique* (secondaire) :
Augmentation de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques (muscle, foie)
A noter : l'hyperglycémie

- diminue l'effet des SH
- diminue l'effet de l'insuline

Caractéristiques pharmacologiques. Pharmacocinétique

— Liaison protéique ++++ ⇒ interactions médicamenteuses : compétition pour la liaison
— Métabolisme hépatique +++ ⇒ à métabolites plus ou moins actifs
— Durée d'action : 8 - 12 h ⇒ 2 - 3 prises/jour
— Demi-vie variable d'un SH à l'autre
par exemple :
glibenclamide (Daonil®) 4 - 11 h : en général 2 prises/jour
gliclazide (Diamicron®) 12 h → 2 prises/jour
glipizide (Glibenèse®) 3 - 7 h → 2 - 3 prises/jour
— Pic plasmatique 1 à 4 h après la prise ⇒ à prendre tous les SH récents 20 - 30 min avant les repas

Les SH à demi-vie très longue ⇒ risque élevé d'hypoglycémie et d'hypoglycémie prolongée. Risque augmenté en particulier chez les personnes âgés.

Contre-indications

— Diabète insulinodépendant
— Allergie aux sulfamides
— Insuffisance rénale, hépatique sévère (risque d'hypoglycémie majeure)
— Grossesse - passer à l'insuline



Les **interactions pharmacocinétiques des SH** sont nombreuses ; elles sont à l'origine d'hypoglycémies en particulier l'interaction AINS et SH. Avant prescription toujours vérifier les interactions dans le Vidal.

b. **La metformine**
C'est un médicament commercialisé depuis les années 60 en France (seul représentant actuel de la classe des biguanides). La vedette actuelle du traitement du diabète type 2.
Elle n'a pas d'effet sur la sécrétion d'insuline. Elle diminue la résistance à l'insuline = augmente la sensibilité à l'insuline, et *n'induit pas d'hypoglycémies*.
En outre, elle diminue la production hépatique du glucose et diminue l'absorption du glucose.
Elle inhibe la prise de poids.
Inconvénient :
Il existe un effet indésirable (très rare) de la metformine, sur terrain favorisant (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque - et dans tous les cas où il y a risque d'hypoxémie), c'est l'acidose lactique, parfois mortelle.
L'élimination de la metformine est presque exclusivement rénale.
Précaution : en cas d'insuffisance rénale, ou s'il y a risque d'insuffisance rénale (intervention chirurgicale, examen avec produits de contraste), il faut arrêter provisoirement le traitement par metformine.

c. **Inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose)**
C'est un traitement secondaire.
Diminue la résorption digestive du glucose en empêchant le métabolisme intestinal des oligo/polysaccharides. Conséquence : troubles digestifs (flatulence, diarrhée).

d. **Insulinosécréteur non sulfamidé**
Répaglinide
Antidiabétique oral très récent, par conséquent, le recul est insuffisant pour juger de l'efficacité et les risques d'utilisation.
Le mécanisme d'action est similaire à celui des SH : stimulation de la sécrétion de l'insuline.
Avantage : la stimulation est de courte durée, la réponse insulinotrope est obtenu en 30 minutes, le temps d'antagoniser la montée glycémique lors des repas. L'absorption est très rapide, les concentrations maximales sont obtenues en moins d'une heure, la demi-vie d'élimination est de 1 heure.
Le répaglinide doit donc être pris avant les repas. La dose doit être titrée individuellement en partant de la dose la plus faible.
Le risque d'hypoglycémie est majoré par le contenu faible de glucide des repas et par l'absence des repas.
Le répaglinide est essentiellement métabolisé par le foie, les doses doivent être réduites en cas d'insuffisance hépatique. Bien que l'élimination de la substance mère et de ses métabolites est surtout biliaire, les concentrations plasmatiques du médicament sont plus élevées en cas d'insuffisance rénale.

On peut combiner les insulinosécrétagogues oraux avec la metformine et la metformine avec de l'insuline.



	Sulfamides hypoglycémiant	Metformine	Acarbose
Mécanisme d'action	*Pancreas* : * augmentation de la sensibilité des cellules β au glucose * augmentation de la libération (pas la synthèse) d'insuline (par fermeture des canaux K) *Extra-pancréatiques* : augmentation de la sensibilité à l'insuline (muscle)	* inhibe l'absorption intestinale de glucose * augmente la sensibilité à l'insuline (muscle, foie) * diminue la production hépatique du glucose *antihyperglycémiant*	* inhibition compétitive des alpha-glucosidases (enzymes intestinales qui découpent les di-, oligo-, polysaccharides)
PK	* demi-vie différentes → 2 ou 3 prises/j → adaptation : mode de vie, prise de nourriture, âge * métabolites actifs * pic plasmatique * liaison protéique	Elimination rénale → CI : IR même modérée, produits de contrastes	absroption presque nulle (biodisponibilité < 1 %)
CI	* DID * Allergie aux sulfamides * IR, IH sévère * Grossesse	* Etats hypoxémiques → acidose lactique * IR même mineure * IH	* troubles de la digestion, absorption, maladies inflammatoires chroniques * ulcères intestinaux, hernies * atcd syndr. occlusif
Interactions médicamenteuses	* AINS - risque d'hypoglycémie par déplacement de liaison protéique * inhibiteur du métabolisme hépatique (miconazol) [antifongique]) * alcool	* alcool : risque majoré d'acidose lactique * produits de contraste	?
Effets indésirables	* hypoglycémie * hématologiques * allergie	* gastrointestinaux, * acidose lactique	* flatulence, météorisme, diarrhée * élévation des transaminases

16.1.3 Les médicaments de la thyroïde

16.1.3.1 Traitements substitutifs de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie correspond à une diminution de la sécrétion d'hormone thyroïdienne, pour des raisons diverses.
Elle nécessite un traitement substitutif :

1. **Lévothyroxine (Lévothyrox®, L-Thyroxine®)**
   La lévothyroxine (L-T4) subit une transformation dans les tissus périphériques : l'hormone active c'est la T3.



— Demi-vie longue : 7 jours

L'effet, correction des signes cliniques d'hypothyroïdie, n'apparaît qu'après plusieurs (4 - 6) semaines de traitement. On cherche, en fonction de la réponse individuelle, la bonne dose, en attendant d'être au plateau (stabilité clinique) pour évaluer si elle suffit.
Attention
Sujet âgé, coronaropathie : en cas de surdosage, risque d'apparition d'angor, troubles de rythme.

2. **Triiodothyronine (Cynomel®)**
Demi-vie courte, l'effet apparaît rapidement, mais il faut 2 à 3 prises/jour. Rarement utilisée. On peut discuter parfois l'intérêt d'un complément de T4 par de la T3, seule hormone utilisée par le cerveau, pour rétablir l'agilité intellectuelle si c'est une plainte.
3. **Suivi du traitement**

— TSH
— Poids
— Signes cliniques

- FC, chez l'insuffisant coronaire : angor
- troubles du rythme
- Perte de cheveux, sécheresse de la peau etc...

— Ajuster la dose aux signes cliniques, augmentation de dose → signes d'hyperthyroïdie

4. **Interactions médicamenteuses**

— L-T4 potentialise l'action des anti-vitamines K
(↓ leur métabolisme hépatique)
— Cholestyramine (hypocholesterolémiant, fixe les acides biliaires en inhibant leur cycle enterohépatique) réduit l'action de L-T4 en inhibant son absorption

16.1.3.2 Les anti-thyroïdiens de synthèse

1. **Carbimazole (Néo-mercazole®)**
Inhibe :

- Oxydation et captation des iodures
- Couplage des iodotyrosines (DIT, MIT ⇒ T4, T3)

N'inhibe pas la conversion périphérique de T4 en T3
Carbimazole est une prodrogue ; après métabolisme hépatique : methimazole = métabolite actif

Contre-indications

— Insuffisance hépatique
— Affections hématologiques pré-existantes
— **Allaitement** → traverse le placenta et est excrété dans le lait → risque d'hypothyroïdie de nourisson



- **Grossesse** La thyroïde fœtale ne commence à fixer l'iode qu'après la 12ième semaines de grossesse. Il est donc conseillé d'utiliser les doses de carbimazole les plus faibles possibles en préservant l'euthyroïdie de la mère par ce que le carbimazole traverse le placenta. Un bilan thyroïdien néonatal est indispensable si la mère a été sous carbimazole pendant la grossesse.

Effets indésirables

- Goitre, hypothyroïdie
- Leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire ⇒ surveillance hebdomadaire de NFS en début de traitement ⇒ attirer l'attention si fièvre, angine, contacter médecin traitant

Suivi du traitement

- NFS
- Périmètre du cou : Goitre
- TSH tous les 2-3 mois en début de traitement
- Poids
- Symptômes cliniques
  - objectifs (Fc, exophtalmie)
  - subjectifs

Mode d'emploi

- Traitement d'attaque
- Dose d'entretien
- En euthyroïdie : co-administration de T4 pour freiner TSH :
  - diminue la production d'anticorps stimulant les récepteurs à TSH
  - diminue la fréquence des rechutes

Durée du traitement

- 1 - 1,5 ans
- Après arrêt les rechutes ne sont pas rares

2. **Benzylthiouracile (Basdène®)**
   Même mécanisme d'action comme carbimazole mais inhibe aussi la conversion périphérique T4 → T3

16.1.4 Les androgènes

L'indication thérapeutique : hypogonadisme.
MAIS utilisation très répandue : sportifs, culturistes « body builder », parce qu'ils augmentent la masse musculaire (masse maigre).
Risques :



- diminution de libido
- polyglobulie et ses conséquences (thromboses, AVC)
- hépatite médicamenteuse
- rétention hydrosodée

16.2 Médicaments du système gastrointestinal

16.2.1 Médicaments de la maladie ulcéreuse gastroinstestinale

16.2.1.1 Définition

Ulcération dans le duodénum ou l'estomac. Maladie chronique, récidivante.
Prévalence : 6 à 15 %
Pic de l'incidence : 40 - 50 ans pour duodénal, 60 ans pour gastrique
Les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes.
Guérison spontanée, rechutes
60 % rechutent en 1 an
80 - 90 % rechutent en 2 ans
Facteurs prédisposants : tabac, alcool

16.2.1.2 Classification actuelle (selon cause)

a. ulcères associés à la présence d'Helicobacter pylori (facteur causal unique ?)
b. AINS
c. étiologies rares : Syndrome Zollinger-Ellison (gastrinome), mastocytose, hyperparathyroïdie etc...

H. pylori - vit dans le mucus de la paroi de l'estomac, infection banale, (1 adulte sur 2 - 3 est porteur ; pays en voie de développement : 70 % des enfants). La majorité des personnes H. pylori + ne développe pas d'ulcère.

16.2.1.3 Objectifs du traitement

1. guérison : se définit par pas de rechute sans traitement
2. prévenir les rechutes avec le traitement
3. prévenir les complications (hémorragie, sténoses, transformation maligne (gastrique))



16.2.1.4 Recommandations (panel d'experts)

- l'éradication d'H. pylori diminue les rechutes, facilite la guérison → un traitement par antibiotiques est indiqué pour tous les patients contaminés par H. pylori (avec fibroscopie positive)
- association d'un agent antisécretoire (inhibiteur de pompe à proton, (IPP) ou anti-H2) et d'une bi-antibiothérapie → guérison dans 80 - 90 % des cas
- La durée de traitement antibiotique est de 1 semaine actuellement (contre 4 semaines, il y a quelques années).

Eradication d'H. pylori avec des schémas réalisables en France

Combinaison	**Durée de traitement** (semaines)	**Eradication** (%)
tinidazole+clarythro-mycine + IPP	1	87-91
amoxicilline + clarithromycine + IPP	1	86-91
metronidazole + amoxicilline + IPP	1-2	77-83

1 antibiotique + IPP : éradication < 70 %
Puisqu'il s'agit d'une antibiothérapie, il faut toujours penser à la possibilité de résistance.

16.2.1.5 Effets indésirables des médicaments antiinfectieux utilisés pour éradiquer l'H. pylori

Dans 30 à 50 % des cas : diarrhée,
metronidazole, tinidazole, clarithromycine : nausées, vomissements
amoxicilline : réactions allergiques croisées avec les bêta lactamines, colite pseudomembraneuse
goût métallique : metronidazole, clarithromycine
Les effets indésirables réduisent l'observance. La réduction de la durée de traitement a largement contribué à l'amélioration de l'observance.

16.2.1.6 Ulcères induits par les AINS

Facteurs de risque :

- âge (> 70 ans)
- présence d'H. pylori
- antécédents de maladie ulcéreuse

Attention :

- co-administration AINS - anticoagulant → risque hémorragique si AINS a induit la formation



d’un ulcère.

1. **Interventions**
    - arrêt de l’AINS (si possible)
    - anti-H2 : réponse thérapeutique plus prolongée surtout pour ulcères gastriques
    - IPP
    - 50 % des patients avec ulcère dû aux AINS sont H. pylori positifs → si positivité à H. pylori : traitement antibiotique indiqué
2. **Prévention des ulcères sous AINS**
    - oméprazole 20 mg ≈ misoprostol (voir infra) supérieur au placebo selon un essai contrôlé, randomisé
    - anti-H2 (voir infra) : pas de données
    - antiacides (voir infra) : pas de données

16.2.1.7 Agents antisécrétoires

1. **Antagonistes des récepteurs H2 (récepteurs à l’histamine type 2) (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine)**
    - inhibition de la sécrétion gastrique induite par : histamine, pentagastrine, caféine, aliments
    - indications :
        - — ulcères duodénaux et gastriques (traitement d’attaque et d’entretien)
        - — syndrome Zollinger-Ellison
        - — œsophagite par reflux

    cimétidine :

    - le premier de la classe
    - inhibe le métabolisme hépatique d’autres médicaments (anticoagulants oraux !)
    - modestement antiandrogène → effet indésirable : gynecomastie

    Dose d’attaque : 1 (unité de dose)
    Dose d’entretien (prévention des rechutes) : 1/2 (unité de dose)
    à prendre le soir : pour inhiber la sécrétion d’acide gastrique nocturne qui culmine au petit matin
    Exemple : ranitidine (Azantac®) dose d’attaque : 300 mg/j, dose d’entretien : 150 mg/j

    - Effets indésirables
      gastrointestinaux, élévations des transaminases,
      cardiaques : bradycardie sinusale, conduction auriculoventriculaire ↓,
      hématologiques
      L’élimination est rénale → il faut réduire la dose en cas d’insuffisance rénale en fonction de la clairance car il existe des effets indésirables dose-dépendants (confusion)



2. **Inhibiteurs de la pompe à proton (oméprazole, lansoprazole)**

- inhibiteurs irréversibles de H^+/K^+ ATPase → ils diminuent la sécrétion d'acide de 80 %
- ils sont détruits en milieu acide : forme galénique : microencapsulation - l'absorption est intestinale
- métabolisme hépatique - métabolites inactifs

a. **Indications**

- Ulcère duodénal/gastrique
- *Œsophagite par reflux gastro-œsophagien*
- En traitement d'attaque et traitment d'entretien
- Traitemement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez des personnes à risque

b. **Effets indésirables**

nausées, douleurs abdominales : à ne pas confondre avec les symptômes de la pathologie d'origine cutanés

hématologiques

confusion mentale/hallucinations/agitation

La pharmacocinétique des anti H2 et IPP est assez similaire :

— biodisponibilité 40 - 60 % (relativement bonne)
— demi-vie 1.5 -3 h (relativement courte)
— métabolisme hépatique

3. **Analogues de prostaglandines (misoprostol, Cytotec®)**

- Les PGE2, PGI2 sécrétées par la muqueuse gastrique, inhibent la sécrétion acide et stimulent la sécrétion de mucus ce qui a un effet protecteur.

a. **Indications**

- Traitement des ulcères gastriques ou duodénaux
- Prévention des ulcères gastriques ou duodénaux
- Prévention des lésions induites par les AINS

L'absorption et l'élimination étant rapides, il est nécessaire de donner 4 prises par jour.

A retenir aussi :

Il existe des analogues des prostaglandines qu'on utilise pour déclencher ou provoquer un accouchement ou un avortement.

Les analogues de prostaglandines, en forme de collyre, sont utilisées dans le traitement de glaucome chronique à angle ouvert : elles diminuent la pression intra-oculaire.

b. **Effets indésirables**

Diarrhées fréquentes (1 %) et dose-dépendantes, nausées, gêne abdominale

c. **Contre-indication**

Les PG (et donc un analogue synthétique des PG) augmentent la contraction utérine.

Les analogues de PG sont donc formellement contre-indiqués, comme antiulcéreux, chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception ef-



ficace (risque de grossesse).

4. **Antiacides**
$Al(OH)_3$, $Mg(OH)_2$, $CaCO_3$, sucralfate
Neutralisation de HCl sécrété par les cellules pariétales

- repas augmente pH gastrique de 1 à 5
- les antiacides restent peu de temps (30-40 min) dans l'estomac : plusieurs prises par jours sont nécessaires pour avoir un effet thérapeutique
- la diminution de l'acidité gastrique peut avoir en soi un effet thérapeutique : le traitement efficace de la maladie ulcéreuse nécessite 6-8 semaines de traitement par antiacides
- les antiacides peuvent contenir de l'aluminium, du magnésium qui agissent sur la motilité gastrique et intestinale. Elle est diminuée par l'aluminium (constipation), augmentée par magnésium (diarrhée).

Interactions médicamenteuses

- diminution/ralentissement de l'absorption de plusieurs médicaments
  - — modification de motilité
  - — augmentation de pH
    (par ex. : cyclines, fer, anti-H2, digoxine, prednisolone, lansoprazole, kétoconazole...)
    ⇒ prendre les antiacides 2 h après la prise de l'autre médicament
- alcalinisation des urines
  - — l'élimination des médicaments acides augmente (salicylés)
  - — l'élimination des médicaments basique diminue (ephedrine, quinidine, nicotine)

Sucralfate (Ulcar*)

polysaccharide sulfate + aluminium

- couche adhérente à la paroi de l'estomac, couvre le cratère de l'ulcère pendant 6 h, donc minimum 4 prises/jour, protège contre l'acidité

Effets indésirables

- — constipation (Al)
- — nausée, sécheresse de la bouche
- — déplétion de phosphore ← Al + P

Si insuffisance rénale : risque d'accumulation (Al, comme Bismuth) → encéphalopathie



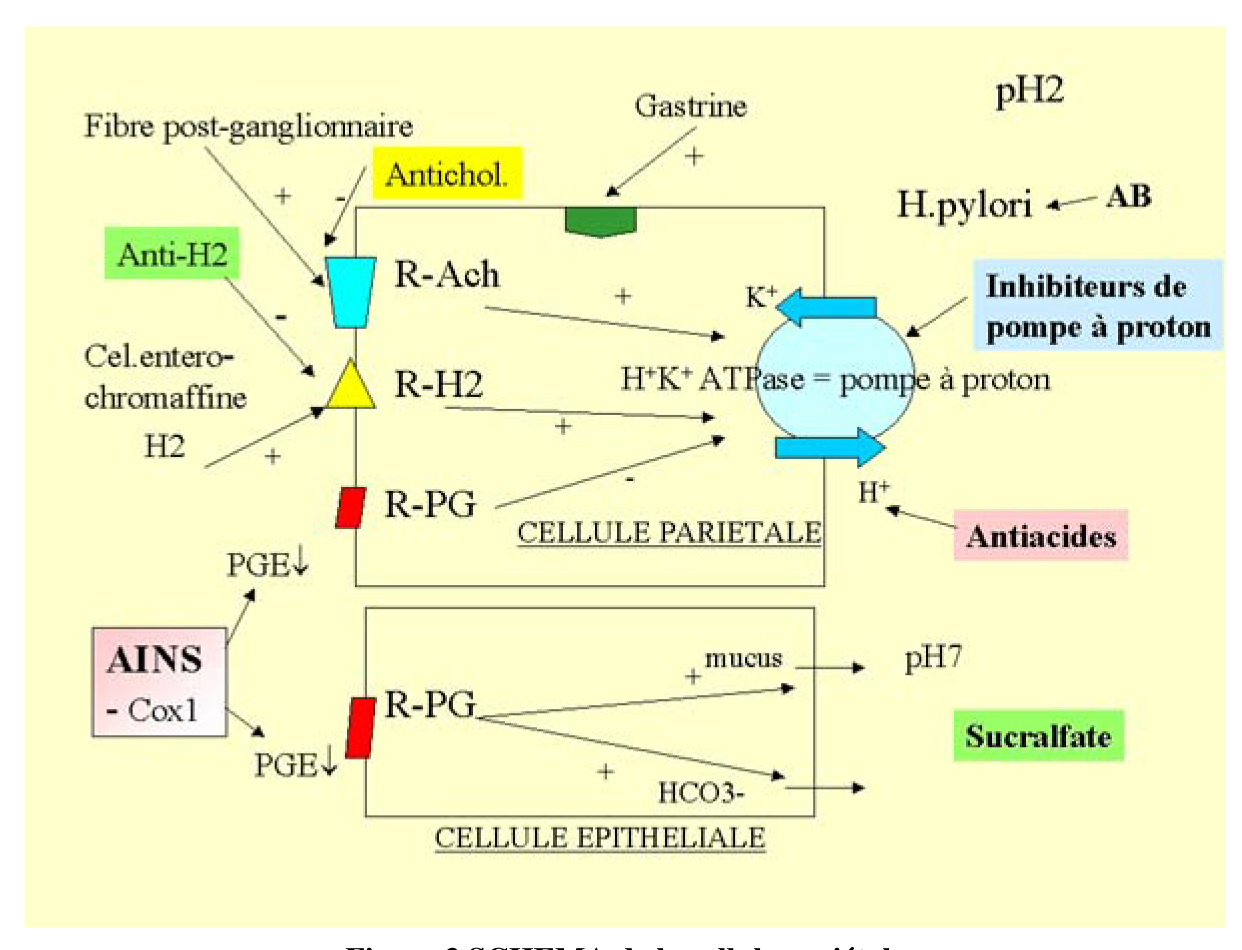


Figure 3 SCHEMA de la cellule pariétale

16.2.2 Médicaments de la motricité digestive

Médicaments de l'hypomotilité gastrointestinale

Indiqués dans les pathologies et situations cliniques suivantes :

- reflux œsophagien
- vidange gastrique diminuée (diabète...)
- hypomotilité post-chirurgicale
- constipation

Régulation de la motricité digestive : effet prokinétique

- système nerveux autonome parasympathique → récepteurs muscariniques : acetyl-choline → propulsion d'où l'effet disgestif observé avec les anticholinestérasiques utilisés dans la M. d'Alzheimer
- antagonistes dopaminergiques (metoclopramide, cisapride, domperidone) augmentent le tonus au niveau du cardia (inhibition du reflux) et en même temps ils augmentent la contractilité antérograde



- agonistes des récepteurs à la motiline : macrolides (erythromycine)
- motiline (hormone gastrointestinale) : stimule la motilité gastro-intestinale directement ou indirectement (via libération d'acetylcholine)

Médicament prokinétique

metoclopramide : neuroleptique ayant un passage important de la barrière hémato-encéphalique (BHE) d'où effets centraux et hyperprolactinémie

16.2.2.1 Laxatifs

Mécanismes possibles

1. Augmentation du lest
2. Rétention d'eau : propriétés hydrophile ou osmotique
3. Agissant sur les cellules intestinales : inhibition de l'absorption d'eau et NaCl
4. Augmentation de la motilité intestinale → temps de transit diminue → absorption d'eau et NaCl diminue

Fibres (polysaccharides, cellulose)

- régime riche en fibre : prévention et traitement
- médicaments
  - augmentation de bol (lest)

mécanisme d'action :

- les fibres ne sont pas métabolisées et donc pas absorbées, elles retiennent de l'eau + électrolytes dans le côlon
- facilitent la multiplication des bactéries qui catabolisent certains composants → effet osmotique, augmentation de la masse fécale

Laxatifs osmotiques

- sels de Mg
- lactulose, sorbitol, mannitol... catabolisme par bactéries du colon → effet osmotique augmente

Laxatifs stimulants (anthraquinones)

- stimulation de la motilité intestinale + inhibition d'absorption d'eau et d'électrolytes
- effet excessif, douleurs abdominales ; mélanose de la muqueuse colique

Agents tensioactifs

- favorisent la pénétration d'eau et lipides dans la masse fécale
- facilitent la sécrétion d'eau et électrolytes vers la lumière du colon

Laxatifs lubrifiants

- huile de paraffine - *Attention* : utilisation à long terme → diminution de l'absorption des vitamines lipophiles



Parasympathomimétiques

Abus et « dépendance » aux laxatifs

Maladie des laxatifs : utilisation exagérée de laxatifs

- déplétion volumique → hyperaldosteronisme secondaire
- perte de protéine → hypoalbuminémie
- perte de Ca^{++} par excrétion excessive intestinale → osteoporose

16.2.2.2 Antiémetiques

Régulation du vomissement

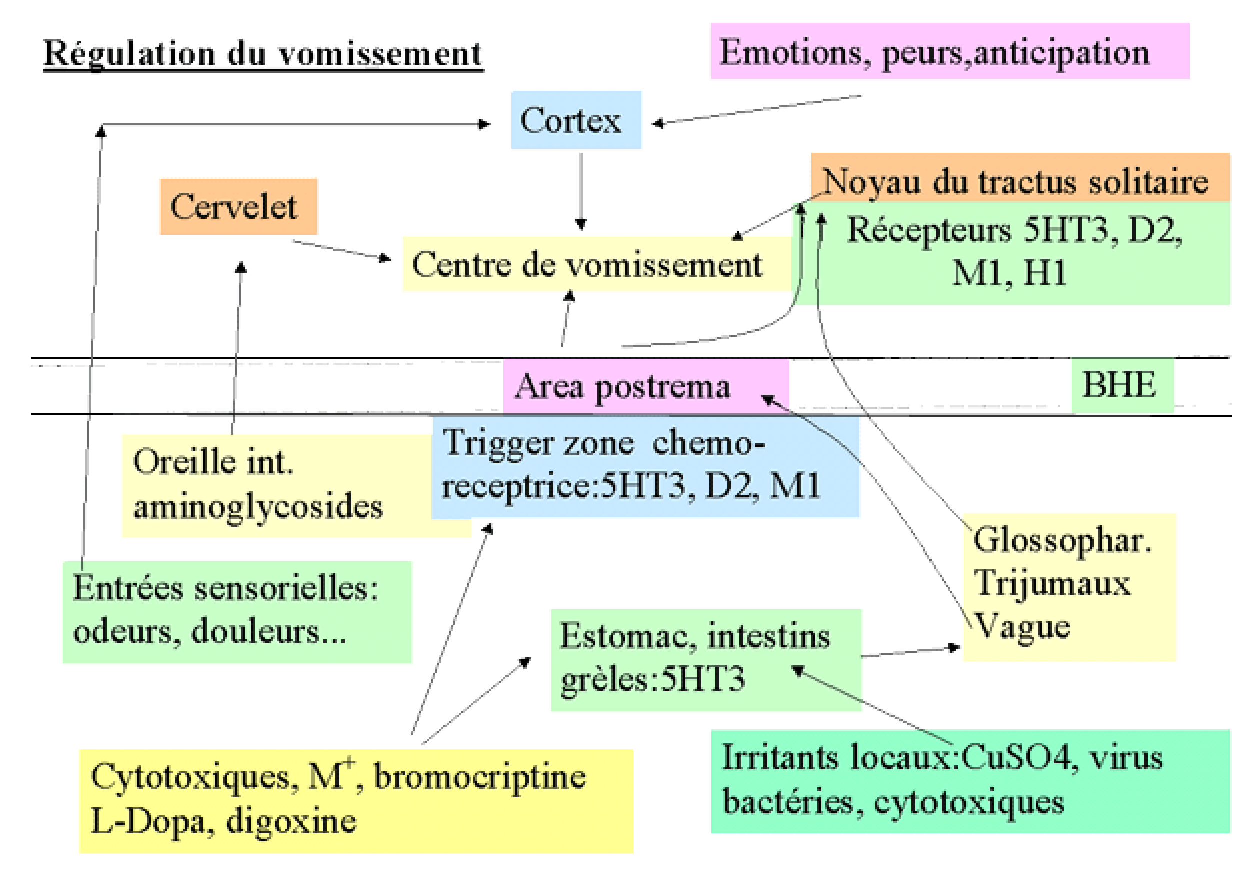


Schéma du vomissement

Deux utilisations majeures :

1. Mal de transport (voir vertiges section 15.5 page 256)
   - antagonistes des récepteurs H1
   - scopolamine, un anticholinergique (Scopoderm TTS*, dispositif transdermique)
2. Antagonisme des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies

Médicament du traitement des nausées et vomissements

Efficacité antiémétique va en augmentant de Niveau 1 à 3.



Niveau 1

Antagonistes des récepteurs H1 (anti-histaminiques)	Antimuscariniques	Benzodiazépines

Niveau 2

Antagonistes des récepteurs D2	Corticostéroïdes
• phénothiazines	• dexamethasone
• dompéridone	• methylprednisolone
• halopéridol	

Niveau 3

Antagoniste des récepteurs D2 et 5HT3	Antagonistes des récepteurs 5HT3*
• metoclopramide	• ondansetron
	• granisetron



Chapitre 17

Contraception hormonale

La contraception se définit comme la prévention de la fécondation ou, de manière plus générale, de la grossesse.

17.1 Rappel

L'ovulation est un phénomène cyclique qui survient habituellement chaque mois, sous la dépendance de l'hypothalamus et de l'hypophyse.
Dans la première partie du cycle, 2 gonadotrophines d'origine hypophysaire sont sécrétées sous l'influence du LH-RH, la FSH et la LH. Elles induisent au niveau des ovaires la maturation follicullaire et la sécrétion des estrogènes.
Les estrogènes agissent sur 2 effecteurs : l'endomètre avec une prolifération de la muqueuse apte à la nidation et le col avec une glaire transparente et filante propice au cheminement des spermatozoïdes. L'ascension des taux d'estrogènes stimule la libération du LH-RH qui produit un pic de LH suivi d'une rupture folliculaire et de l'ovulation.

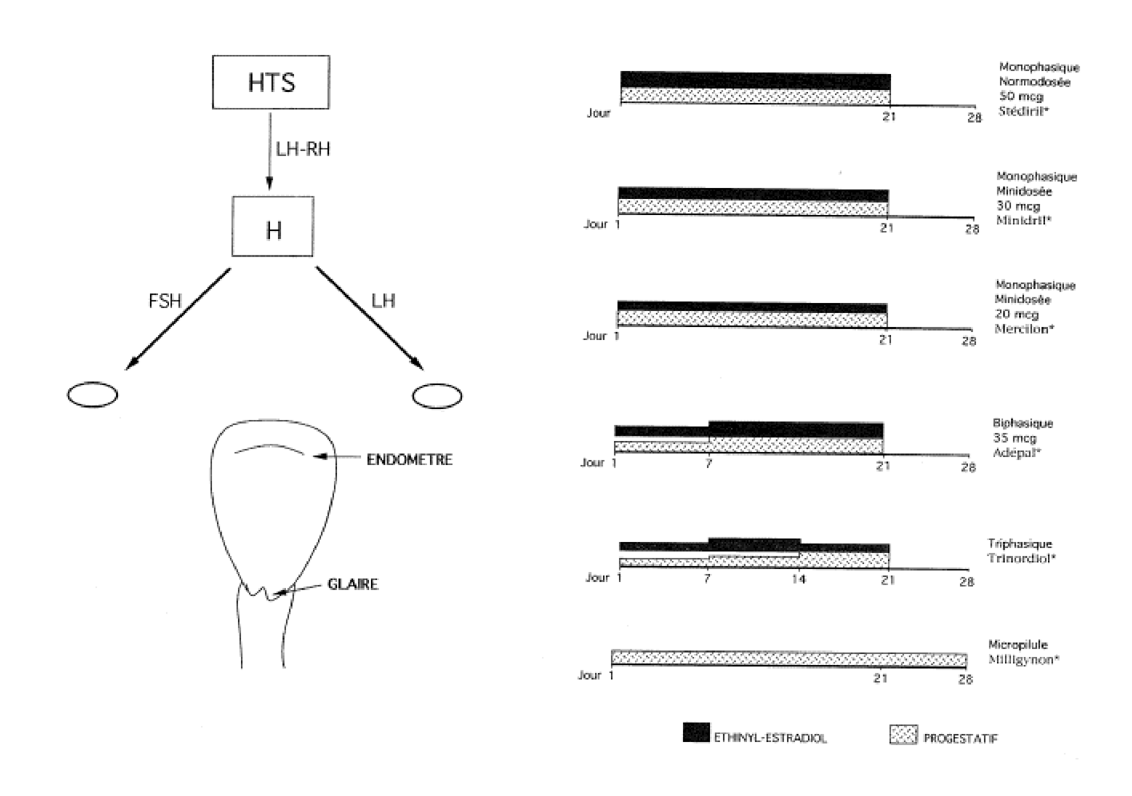
17.2 Les 3 niveaux d'action des contraceptifs hormonaux

- axe hypothalomo-hypophysaire : l'abaissement des concentrations plasmatiques des gonadotrophines, la suppression du pic des estrogènes et du pic de LH aboutissent à une inhibition de l'ovulation c'est l'effet antigonadotrope
- endomètre : atrophie de l'endomètre qui devient impropre à la nidation
- glaire cervicale : la glaire devient imperméable à la migration des spermatozoïdes

En France, entre 20 et 49 ans : 2 femmes sur 3 utilisent une méthode contraceptive, 1 femme sur 2 prend un contraceptif oral, 2 % des femmes actives sexuellement n'utilisent pas de contraception (INED 1994).



17.3 Classification des contraceptifs oraux



Associations estrogènes et progestatifs (EP, combinées)

Estrogène : éthinylestradiol (EE), estrogène de synthèse dont le dosage varie de 50 mcg à 20 mcg. Ce dosage peut être fixe sur toute le plaquette ou varier de 1 à 3 paliers ou phases.
Les pilules EP dosées à 50 mcg sont appelées **normodosées** (0,05 mg)
Les pilules EP dosées de 15 à 40 mcg sont appelées **minidosées** (≤ 0,04 mg)
Si le dosage de l'EE est constant dans la plaquette, la pilule est dite **monophasique**
Si le dosage de l'EE varie, la pilule est **biphasique**, voire **triphasique**, le dosage du progestatif varie également dans ces 3 types de pilule. L'objectif est de « reproduire » les variations des concentrations d'estrogènes et de la progestérone observées au cours d'un cycle physiologique.
Progestatifs : on les classe en générations de I à III, ce sont des 19-nor-stéroïdes
I = première génération, II = deuxième génération, III = troisième génération
La génération III est moins androgénique

I norethistérone
II lévonorgestrel
III gestodène, désogestrel, norgestimate

Les pilules *estroprogestatifs* (EP) **bloquent l'ovulation** en inhibant la sécrétion des



gonatrophines : effet **antigonadotrope** avec suppression du pic ovulatoire de LH et de FSH, les EP agissent aussi directement sur l'endomètre en provoquant une atrophie et sur la glaire en la rendant moins perméable à l'ascension des spermatozoïdes.

Progestatifs seuls micro et macrodosés

Les progestatifs appartiennent à différentes classes (19 norstéroïdes, norpregnanes et 17 OH-progestérone), les dosages et les durées d'administration sont variables :

- voie orale :
  - administration continue pour les **micropilules**,
  - administration discontinue du 5ème au 25ème jour d'un cycle artificiel pour les **pilules macrodosées** (n'ont pas l'AMM pour la contraception)
- voie injectable intramusculaire, une injection IM toutes les 8 à 12 semaines
- voie sous-cutanée : implant, durée = 3 ans

L'effet antigonadotrope avec suppression du pic ovulatoire de LH et de (FSH) et blocage de l'ovulation est obtenu avec les progestatifs macrodosés par voie orale, la voie intramusculaire et sous-cutanée. Les progestatifs agissent aussi directement sur l'endomètre en provoquant une atrophie et sur la glaire en la rendant moins perméable à l'ascension des spermatozoïdes.
Les micropilules agissent principalement à un niveau périphérique (endomètre et glaire cervicale) mais peuvent néanmoins bloquer partiellement le pic de LH avec un risque hyperestrogénie à l'origine de mastodynies, kystes folliculaires ovariens.

Critère d'efficacité des contraceptifs hormonaux

l'indice de Pearl (IP) est le rapport du nombre de grossesses sur le nombre de mois (cycles) exposés. Il est exprimé en % années-femmes soit le % de grossesses survenues pour 100 femmes suivies pendant 12 mois.
Plus l'indice de Pearl est proche de zéro, plus la méthode contraceptive est efficace
Les pilules EP combinées ont un IP = 0 à 0,4 %, les micropilules ont un IP = 1 % (0,9-3 %).
A titre indicatif, les spermicides ont un IP de 5-30 %, les préservatifs ont un IP de 0-20 %.

Effets des estrogènes et des progestatifs sur le métabolisme glucidique, lipidique, l'hémostase et la pression artérielle

Métabolisme glucidique

Les estrogènes de synthèse augmentent la glycémie (mécanismes probables : insulinorésistance, ↑ STH...), effet lié à la dose. Aux doses contenues dans les pilules combinées, l'effet est inconstant.
Les progestatifs de première et deuxième générations augmentent la glycémie, effet inconstant pour les P de troisième génération. La dose joue un rôle puisque les progestatifs microdosés en continu ne modifient pas le glycémie.
Les résultats des études épidémiolgiques ne montrent pas d'augmentation du risque de diabète sous pilule estroprogestative.

Métabolisme lipidique

Les E de synthèse ↑ les triglycérides et le HDLch, ↓ le LDLch et de la Lp (a) (rôle de la dose). *Mécanisme probable* : effet hépatique direct.
Les P de première et deuxième générations ont des effets inverses « en miroir » de type androgéne (↓ VLDL et HDLch)



Les P de troisième génération non androgéniques ont peu ou pas d'effets.

Facteurs de la coagulation

Les E de synthèse ↑ la synthèse du fibrinogène, des facteurs VII, IX, X, et ↓ la synthèse de l'antithrombine III et de la protéine S inhibiteurs de la coagulation, effets « thrombogènes ».

Les P ont peu ou pas d'effets.

Pression artérielle

Les E de synthèse et les progestatifs de première et deuxième générations ↑ la synthèse de l'angiotensine et la pression artérielle (élévation discrète ≤ 10 mm Hg et réversible à l'arrêt). Les P microdosés en continu ne modifient pas la pression artérielle.

Autres effets

acné (effet androgénique des P)

De ces différentes propriétés vont découler des effets indésirables, des précautions d'emploi voire des contre indications ainsi que des modalités de surveillance de la contraception.

Effets indésirables des contraceptifs estroprogestatifs (EP)

- Les risques liés à **l'oubli**, aux **interactions médicamenteuses** (médicaments inducteurs enzymatiques) sont la diminution de l'efficacité (grossesse non programmée) et les métrorragies.
- **Accidents thromboemboliques veineux** (thrombophlébites superficielles et profondes) ↑ de 2 à 3 du risque (en tenant compte du fait que le risque absolu est bas chez les femmes sans facteurs de risque thromboembolique [TE]). En raison de ce risque, il est conseillé d'arrêter la contraception hormonale un mois avant une intervention chirurgicale et les facteurs de risque thromboembolique doivent être évalués avant la prescription.

  Des études épidémiologiques ont mis en évidence une ↑ du risque thromboembolique veineux (× 1,5 à 2) pour les associations EP contenant un progestatif de 3ème génération par rapport aux associations EP contenant des progestatifs de 2ème génération.
- **Accidents vasculaires cérébraux**
  - ↑ (× 1 à 3) accidents vasculaires cérébraux ischémiques
  - peu ou pas d'↑ des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques

  Des études épidémiologiques rétrospectives n'ont pas mis en évidence de différence pour les différentes « générations » de progestatifs à dosage équivalent d'estrogène pour le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique.

  Prendre en compte le rôle du tabagisme, du poids, de l'HTA associés.
- **Accidents coronaires**

  Les études indiquent une probable ↑ des infarctus du myocarde mortels et non mortels, la prise en compte des facteurs de risque associés tels que l'obésité, le tabac prend toute son importance. Les pilules EP minidosées et celles contenant les P de 3ème génération induiraient un risque comparable (peut-être plus bas).
- **Risque cancérigène (cellulaire)** : est-ce que le risque de survenue des cancers gynécologiques est augmenté par la contraception hormonale ?
  - Cancer du col et dysplasies cervicales, le risque de dysplasies est augmenté (l'âge



d'apparition est avancé ?). La surveillance par FCV permet un dépistage et le traitement de lésions précancéreuses. La contraception orale joue un rôle de co-facteur en particulier chez les femmes ayant une infection cervicale à papillomavirus humain.

- Cancer de l'endomètre : pas d'↑ du risque (protection ?)
- Cancer de l'ovaire : les études anciennes sont en faveur d'une ↓ du risque mais des travaux récents suggèrent peut-être une ↑ du risque
- Cancer du sein :

  1986 pas d'↑ du risque (cas-contrôle)
  1996 ↑ 1,07 à 1,24 (méta analyse de 54 études épidémiologiques)
  2002 pas d'↑ du risque (cas-contrôle)

- **Autres** : spotting, mastodynies, nausées, céphalées, prise de poids
  aménorrhée post-pilule
  ↑ ou = des infections génitales basses (trichomonas, candida albicans)
  selon les études
  ↓ (50 %) des infections génitales hautes
  ↑ ou = infections urinaires selon les études, risque presque inexistant en pratique
  ictères chez des femmes prédisposées
  exceptionnellement tumeurs hépatiques
  ↑ probable du risque de grossesse extra-utérine avec les micropilules

Contre-indications des contraceptifs estroprogestatifs

ATCD thrombo-emboliques (artériels et veineux), ATCD vasculaires cérébraux
ATCD oculaires d'origine vasculaire, Hypertension artérielle, Cardiopathie décompensée ou avec arythmie, Coronaropathies, Hyperlipidémies, Cancers du sein, utérus, col (?), Hépatite cholostatique ou prurit généralisé lors d'une grossesse antérieure, Tumeurs hypophysaires

Contre- indications/précautions d'emploi des contraceptifs progestatifs

Hépatite cholostatique ou prurit généralisé lors d'une grossesse antérieure
Cancers du sein, de l'endomètre
Antécédents de grossesse extra-utérine, de salpingite

Critères de choix d'un contraceptif oral (normo/mini, mon/bi/triphasique, EP ou P seul ?)

Le choix tient compte de l'âge, des antécédents personnels (et familiaux), des **facteurs de risque cardio-vasculaire**[1], d'une pathologie actuelle, du risque d'oubli (et de ses conséquences), d'éventuelles prises médicamenteuses, du remboursement par la SS.
Pour les pilules combinées : il n'existe pas de consensus sur un « premier choix » optimal. A l'heure actuelle, le choix se porte en première intention sur les pilules EP minidosées (EE ≤ 40 mcg) monophasiques.
Les pilules EP contenant un progestatif de 3ème génération peuvent être prescrites en seconde intention si apparition d'effets indésirables et en l'absence de facteur de risque de thrombose veineuse.
Les pilules EP bi et tri-phasiques peuvent être prescrites en seconde intention en cas de

1. Facteurs de risque cardio-vasculaire : tabac, HTA, diabète, hyperlipidémie...



mauvaise tolérance endomètriale (saignements intermenstruels).

Les pilules progestatives macrodosées en discontinu et les micropilules en continu sont prescrites quand il existe une ou des contre-indications aux estrogènes.

Mise en route d'une contraception EP/P

1ère prescription : 1 cp le premier jour des règles, 1 cp/j pendant 21-22 jours consécutifs, arrêt 7 (6) jours.

Relais : plaquette de 21 reprendre après 7 jours ; plaquette de 22 reprendre après 6 jours ; plaquette de 28 reprendre sans interruption.

Oubli

si oubli ≤ 12 h : prise du comprimé en retard et continuer la plaquette en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle ;

si oubli ≥ 12 h : prise du comprimé en retard et poursuivre jusqu'à la fin de la plaquette en associant une contraception locale y compris pendant la période des règles.

Surveillance d'une contraception par EP

clinique (symptômes, poids, PA, seins, TP), biologiques (glycémie à jeun et post prandiale, cholestérol total et fractions), cellulaire (FCV).

Surveillance d'une contraception par P

clinique et cellulaire identique, biologique : pas de surveillance sauf cas particuliers.

« Contraception » post-coïtale = « contraception » d'urgence, d'exception

2 possibilités :

— **E+P** dans les 72 heures après un rapport non protégé soit 2 cps de Stédiril® 2 fois à 12 h d'intervalle, soit Tétragynon®
— **P** seul dans les 72 heures après un rapport non protégé, Norlevo (750 µg × 2, h12), non soumis à prescription médicale.

Effets indésirables : nausées, vomissements, échec (βhCG), saignements.



Chapitre 18

Pharmacologie des anti-viraux

Se reporter au chapitre 21 page 341 pour les antirétroviraux

18.1 Introduction : méthodes d'étude pré-clinique des antiviraux

- *In vitro* : concentration inhibitrice 50 (CI50) = concentration réduisant de 50 % la production virale en culture de cellules.
  Permet de déterminer la sensibilité (S/R) d'une souche
- *In vivo* : effet sur animal de laboratoire
  Ne présume pas nécessairement de l'effet chez l'Homme !

18.2 Virus herpès (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8...)

18.2.1 Acyclovir et valacyclovir

VCV = pro-drug (L-valine ester ACV)

Mode d'action

Analogue nucléosidique (guanosine - hydroxyle)
Inhibition compétitive de l'ADN polymérase
Blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN viral



Activation : 3 phosphorylations par thymidine kinases (TK) : 1. TK virale (HSV, VZV et EBV) ; 2 et 3. TK cellulaire
→ Effet spécifique virus
→ Faible toxicité pour les cellules hôtes

Activité antivirale

Virus	CI50
HSV-1	0,02-0,9 µg/ml
HSV-2	0,03-2,2 µg/ml
VZV/EBV	0,8-4,0 µg/ml
CMV/HHV-6	> 20 µg/ml

Résistance

Sujets immunodéprimés, TT prolongés, sous-dosés +++
→ Traitement VZV immunodéprimé : voie IV

— HSV : 3 mécanismes ≠ (Mutations ponctuelles - insertion ou délétion de base)

1. Production TK virale nulle ou diminuée +++
2. Modification ADN polymérase
3. Diminution de la spécificité de substrat TK/ACV

— VZV :
Diminution de la spécificité de substrat TK/ACV plus fréquent

Pharmacocinétique

— Biodisponibilité orale ACV basse (10 %), mauvaise absorption digestive
— VCV : biodisponibilité orale ACV 50 % +++
— VCV transformé très rapidement et complètement en ACV
— Demi-vie d'élimination plasmatique : 2,5 h
— Demi-vie d'élimination intracellulaire (TP) : 1 h
— Tmax : 2 h
— Métabolisme : 15 %
— Elimination rénale sous forme inchangée : 60-90 %

Effets indésirables

Rares

— Dose élevée, voie IV, si IR et hydratation insuffisante :
cristallisation intra-tubules rénaux (IR réversible)
— Concentrations plasmatiques élevées :
toxicité neurologique (délire, tremblements, coma)
retardée 2 à 4 j/pic sérique



- Grossesse : données rassurantes, mais non définitivement établies. Donc prudence.

Indications actuelles

- Herpès (génital++)
- Zona (VZV)
- CMV

18.2.2 Penciclovir et Famciclovir

(FCV = pro-drug du PCV)

Mode d'action

Identique à l'ACV (forme TP, TK virale) sauf

- inhibition plus faible de l'ADN polymérase virale (100×)
- stabilité plus grande

Activité anti-virale

Spectre identique ACV : HSV-1, HSV-2, VZV, EBV
Résistance croisée in vitro avec ACV

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale PCV : 5 %, après FCV : 65 à 77 %
- Demi-vie élimination plasmatique : 2 h
- Demi-vie élimination intracellulaire (TP) : 7-20 h +++
- Métabolisme : 10 %
- Elimination rénale : 90 %

Effets indésirables

Bonne tolérance, mais manque de recul+++

18.2.3 Ganciclovir (DHPG) et valgancyclovir

Analogue nucléosidique (guanosine)
Structure très proche de l'ACV (+ C avec groupe hydroxyl en 3')

Mode d'action

Ralentissement de l'élongation de la chaîne d'ADN viral
Actif sous forme triphosphate

- HSV, VZV, EBV : 1ère phosphorylation par TK virale
- CMV : 1ère phosphoryl par UL97 (phospho-transférase virale)

Activité anti-virale

Actif sur tous les herpès virus
100 × plus actif sur le CMV que l'ACV (IC50 = 3-5,9 µmol/l)



Toxicité sur cellules de mammifères : 40 à 240 µmol/l (moëlle)

Résistance

CMV : Mutation gène UL97 ou ADN polymérase virale

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale < 10 %, VGCV ×10
- Demi-vie d'élimination plasmatique 2 à 4 h
- Demi-vie d'élimination intracellulaire > 24 h
- Elimination rénale > 90 % (dosage IR)-métabolisme négligeable

Effets indésirables

Plus fréquents chez les immunodéprimés (SIDA)

- Myélotoxicité+++ dose dépendante, réversible après l'arrêt
  Neutropénie (16 % des cas)-arrêt 1 fois /5
  Thrombopénies, anémies
  additif avec AZT
  Surveillance hématologique, CI si PNN < $500/mm^3$
- Effets neurologiques (arrêt dans 5 % des cas)
  rêves anormaux, ataxie, coma, crises convulsives, psychose, somnolence, tremblements, céphalées, paresthésies
- Effets digestifs
  nausées ; perturbations bilan hépatique

18.2.4 Foscarnet

Analogue de pyrophosphate

Mode d'action

Inhibition ADN polymérase virale (site de liaison du pyrophosphate)
Pas de phosphorylation préalable

Activité anti-virale

- Tous les herpes virus (y compris les HSV/VZV déficients en TK, donc ACV résistants)
- HIV, HBV

Utilisation en pratique : CMV

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale : 12-22 %
- Décroissance plasmatique : 2 phases
  - $t_{1/2}$ (1) : 3 à 6 h
  - $t_{1/2}$ (2) : 88 h
- Cmax et Cmin identiques après
  - perfusion continue



— 2 ou 3 perfusions/24 h

Mais grande variabilité inter-et intra-individuelle ++
(Fixation osseuse avec relargage ± long)

— Elimination rénale > 80 %

Effets indésirables

— Insuffisance rénale fréquente
  Arrêt du traitement chez 3 à 14 % des SIDA, 28 % des greffés de moelle, parfois hémodialyse
  Moins fréquente/grave si administration en 2 ou 3 perf
  Nécrose tubulaire aiguë ou néphrite tub interstitielle
  Prévention par hyperhydratation, réversible à l'arrêt

— Toxicité hématologique
  Anémie modérée (20 à 50 % des SIDA)
  Rarement thrombopénie, neutropénie

— Hypocalcémie fréquente (rarement symptomatique)
  Dosage fraction ionisée Ca circulant

— Ulcérations muqueuses (génitales chez l'homme, rare femme)
  Toxicité locale : toilette soigneuse

— Troubles digestifs

18.2.5 Cidofovir

Analogue de la cytidine
Inhibition synthèse ADN viral par inhibition de l'ADN polymérase virale

Activation
par diphosphorylation (enzyme cellulaire)

Activité
sur CMV, HSV souches résistantes autres molécules
Utilisation IV

Pharmacocinétique
élimination rénale 100 %, 1/2 vie d'élimination 2.2h en association avec probénécide (réduction excrétion tubulaire, prévention toxicité rénale)

Effets indésirables
Rein (IR, protéinurie), neutropénie, fièvre, éruption cutanée...



18.3 Virus des hépatites B et C

18.3.1 Ribavirine

Analogue nucléosidique guanosine

Activation

par triphosphorylation, mécanisme d'action inconnu

Activité

sur HCV (association avec Interféron alpha-2b)

Pharmacocinétique

Biodisponibilité absolue 45-65 % (effet 1er passage hépatique)
Elimination lente +++ (1/2 vie 300 heures)
Métabolisme important, excrétion rénale

Effets indésirables

nombreux organes (+ interféron)

18.3.2 Interféron alpha-2b

Cf cours spécifique

18.3.3 Lamivudine

Analogue cytidine

Activation

sous forme triphosphorylée

Activité

sur HIV et **HBV**

Pharmacocinétique

biodisponibilité 80-85 %, élimination rénale, pas de métabolisme, 1/2 vie 5-7 heures

Effets indésirables

HBV état général, biologie (CPK, BH)



18.4 Virus de la grippe

18.4.1 Amantadine (rimantadine)

Activité sur virus influenzae type A (Mécanisme ?)
Utilisé en prophylaxie, dans les collectivités chez les sujets à risque, en complément de la vaccination
Utilisé dans la maladie de Parkinson (libération dopamine striatum)
Effets indésirables : neuro-psy, digestifs...

18.4.2 Zanamivir

Inhibiteur neuraminidase (enzyme de surface du virus)
→ Diminution de la réplication virale
→ Diminution symptômes et durée, contagiosité
Poudre à inhaler
Tolérance : effets locaux, réactions allergiques




FACULTÉ DE MÉDECINE
PIERRE & MARIE CURIE

Chapitre 19

Antibactériens

19.1 Introduction

19.1.1 Un peu de vocabulaire

Il est habituel d'employer le mot **antibiotiques**, pour parler des médicaments utilisés dans le traitement des infections bactériennes.

> Ce faisant, on élargit d'un coté et on restreint de l'autre le sens de « antibiotique », qui signifie éthymologiquement « anti-vie », et qui a été utilisé au départ pour les seules substances produites par des micro organismes. Actuellement, de nombreux antibactériens sont produits par synthèse. On sait aussi que les micro organismes produisent non seulement des antibactériens, mais aussi des substances anticancéreuses, d'où l'emploi possible de la locution « antibiotique antimitotique ».

L'objectif est de guérir le malade infecté, sans rechutes ultérieures.

19.1.2 Les différentes familles d'antibactériens

Les antibiotiques sont divisés en familles (voir tableau) ; le classement n'est pas tout à fait cohérent, puisque le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être tantôt chimique (les béta-lactamines, les sulfamides, les polypeptidiques, les aminosides, les macrolides, les fluoroquinolones), tantôt une bactérie sur laquelle ils sont efficaces (les antituberculeux, les antistaphylococciques). Il peut s'y rajouter une notion de moment d'apparition : ex : cephalosporine de 1e, de 2e, etc. génération

Les familles chimiques contiennent plusieurs molécules, dont les spectres d'action sont semblables, mais non identiques, et les effets indésirables assez voisins. D'où l'intérêt de savoir toujours situer un antibiotique dans sa classe (ce qui est facile avec un Vidal), même si les différentes molécules d'une classe peuvent parfois être très différents en terme de devenir dans l'organisme.



Tableau 1 Classification des antibactériens

Interfèrent avec :	**Cl. chimique**	**« date »**	**Spectre**	**Exemple**
				quelques D.C.I.
Synthèse des folates	sulf-amides			sulfa méthoxa-zole
Synthèse d'élé-ments de parois bactériennes	pénicilline G (inj) et V (orale)	(les plus anciennes)		
	pénicillines M		résistantes à la pénicillinase	oracilline cloxacilline
	pénicilline A			ampicilline amoxicilline
	péni spectre Gram		antipyocyanique	carbenicilline
	céphalosporines	de 1ère généra-tion		cef alexine
		de 2ème généra-tion		cef ixime
		de 3ème généra-tion	(à l'hôpital)	cef -
				moxalactam
	en association à un inhibiteur des béta-lactamase			amoxicilline avec acide cla-vulanique
Synthèse de pro-téines bacté-riennes(§3)				
	macrolides			érythromycine josamycine
	lincosamides			lincomycine



	aminoglycosides syn : aminosides			gentamycine amikacine
	tétracyclines			doxy cycline
	chloramphénicol			
Inhibiteurs de la topoisomérase II				
	fluoroquino-lones			pé floxacine o floxacine
Divers	glycopeptides			vancomycine teicoplanine
			Antituberculeux classiques	isoniazide éthambutol rifampicine pyrazinamide

19.2 Condition d’une efficacité

Pour que l’antibiotique choisi puisse être actif sur le /les germe(s) à l’origine de l’infection, il faut :

— qu’il possède un mode d’action qui lui permette d’agir sur CE germe
— qu’il parvienne là où est ce germe, à des concentrations suffisamment élevées de sa forme active,
— jusqu’au site intime d’action au niveau du germe,
— et qu’il y reste le temps suffisant pour lui permettre soit de le détruire (bactéricidie) soit d’en arrêter la multiplication (bactériostatisme).

Notons que l’objectif habituel de l’antibiothérapie est de diminuer suffisamment le nombre de bactéries présentes pour que le système immunitaire puisse éliminer les germes restants. Cependant, si celui-ci est altéré, ou si l’infection fait courir un risque vital, il devient nécessaire que l’antibiotique les détruise.
Il faut aussi, bien entendu, que dans les conditions d’administration qui permettent d’obtenir l’effet



anti-bactérien, l'antibiotique n'induise pas des effets indésirables inacceptables (toxiques) à d'autres niveaux.

19.3 Comment un antibiotique peut-il agir sur les bactéries

L'action idéale d'un antibiotique sur les bactéries passe par le biais de structures spécifiques à celles-ci. Dans cette hypothèse, l'effet recherché n'aura pas de contre-partie gênante sur l'Homme Selon les principes actifs, le site intime de cette action peut être une membrane bactérienne, certains ribosomes ce qui conduit à l'inhibition de nombreuses synthèses, ou des enzymes. Le mécanisme d'action déterminera le « spectre d'action » de cet antibiotique, c'est à dire les types de germes sur lesquels cet antibiotique est susceptible d'agir (voir enseignement de bactériologie).

> **Un exemple** : le radical béta-lactame des béta-lactamines est un analogue stérique de la terminaison de précurseurs du peptidoglycan, et inhibe l'assemblage de ce dernier. Le *peptidoglycan* est un constituant des membranes de nombreuses bactéries, nécessaire à leur rigidité, mais pas à celle de toutes les bactéries ; de ce fait, les béta-lactamines peuvent être actives sur certains germes et pas sur d'autres. Comme le peptidoglycan n'est pas un constituant des cellules humaines, cette action des béta-lactamines n'a pas de contrepartie indésirable pour l'Homme.
> Le spectre d'un antibiotique évolue dans le temps et l'espace, c'est à dire par exemple que les souches d'une bactérie rencontrées à l'hôpital initialement toutes sensibles à des béta-lactamines peuvent devenir résistantes (voir section 19.5.2) à l'hôpital à Paris, mais au même moment, les souches rencontrées en ville ou dans une région moins consommatrice d'antibiotiques peuvent rester sensibles

19.4 Parvenir au site d'action

Pour éradiquer une infection, l'antibiotique doit **parvenir à son site d'action**, c'est-à-dire atteindre les germes situés dans une structure donnée d'un organe, dans une cellule ou dans des liquides extra / peri-cellulaires, à des **concentrations** adéquates, et cela, pendant le **temps** nécessaire. Ce passage du lieu d'administration jusqu'au site(s) d'action se fait en différentes phases.

19.4.1 L'absorption

Elle doit permettre le passage du médicament du site d'administration vers la circulation générale, pour que l'antibiotique puisse ensuite parvenir au site de l'infection.
Certaines classes d'antibiotiques ont une bonne absorption digestive (macrolides, tétracyclines, sulfamides).
Pour d'autres classes, l'absorption est nulle (aminosides, polypeptides), et la voie injectable est nécessaire pour obtenir un effet systémique. Enfin, dans certaines classes d'antibiotiques (béta-lacta-



mines), certaines molécules sont bien absorbées, ce qui permet l'administration orale alors que d'autres devront être injectées.
Pour les antibiotiques administrés par voie orale, il peut exister des interactions gênantes : ainsi, l'absorption des tétracyclines est très diminuée par l'ingestion concomitante de sels d'aluminium, de fer ou de calcium. L'absorption peut aussi être modifiée (en plus ou en moins) lorsqu'il existe chez un malade une pathologie du tube digestif.

19.4.2 La distribution

L'antibiotique parvient au site de l'infection plus ou moins bien : certains organes sont mieux irrigués que d'autres ; le site même de l'infection peut être mal irrigué (amas fibrino-leucocytaire de végétations valvulaires cardiaques, abcès entouré d'une coque).
Les germes peuvent être situés dans le sang ou dans les espaces extracellulaires, ou à l'intérieur de cellules qui les ont phagocytés.
Lorsque le passage de l'antibiotique du sang vers un site d'infection se fait par diffusion passive, il se fera d'autant mieux que le gradient des concentrations (de la forme libre, seule diffusible) entre le plasma et les tissus sera important. Dans ce but, on peut même chercher un mode d'administration qui procure des concentrations les plus élevés possibles (des pics), avec pour limite la toxicité propre éventuelle de l'antibiotique. La pénétration dans le système nerveux, l'œil et la prostate sont dépendants d'un transport actif.
Si les bactéries se développent à l'intérieur de cellules, il faudra que les antibiotiques puissent y parvenir, sous une forme active ; un pH intra cellulaire plus ou moins acide ou basique modifie la vitesse de traversée des membranes des molécules, plus ou moins ionisées (cf. le chapitre pharmacocinétique). Les quinolones, la rifampicine, l'isoniazide, l'association sulfaméthoxazole - triméthoprime pénètrent particulièrement bien.
L'administration d'une molécule à une dose et à un rythme donné peut donc être efficace sur une infection causée par un germe donné si elle est située dans un organe, et pas efficace si elle est située dans un autre. Le tube digestif, les méninges, la prostate, l'os ou les cavités urinaires par exemple posent des problèmes d'accès très différents.

19.4.3 Les transformations

Comme tout les médicaments, les antibiotiques peuvent subir des transformations, en métabolites, actifs ou non sur les bactéries, toxiques ou non (c'est à dire induisant des effets indésirables).

> Un exemple : l'isoniazide (INH), à l'origine de la pharmacogénétique.
> Cet antituberculeux est acetylé en acétyl-isonizide, molécule qui se scinde en monoacétylhydrazine et en d'autres substances. La vitesse d'acétylation est en partie déterminée génétiquement, mais une coprescription d'inducteur enzymatique (rifampicine) transforme tout le monde en acétyleur rapide.
> A la dose de 5 mg/kg/jour, connaître le statut d'un malade vis à vis de l'acétylation n'est plus utile.
> Cependant, on a observé que l'hépatotoxicité (1 % lorsque l'INH est utilisée seule) est plus fréquente en cas de coprescription avec la rifampicine, antituberculeux qui est inducteur enzymatique ; ceci laisse penser que cette toxicité est plutôt liée à un métabolite qu'à l'INH même.



19.4.4 La relation concentration-effet recherché

In vitro, cela paraît simple.
Vis à vis d'un germe qu'on a isolé, on peut déterminer pour un antibiotique des concentrations minimales inhibitrices (CMI), qui entraînent une bacteriostase dans un délai défini, et des concentrations minimales bactéricides (CMB), qui entraînent une lyse quantitativement définie, dans un délai défini. Pour éradiquer un germe pathogène chez un malade, la bactériostase doit être complétée par l'action des leucocytes et du système immunitaire.
On a observé, pour certains antibiotiques, que si on enlève l'antibiotique du milieu de culture de certains germes, les bactéries ne reprennent leurs divisions cellulaires qu'après quelques heures : cette bactériopause particulière, appelée « *effet post-antibiotique* », pourrait être comprise comme la lente défixation de l'antibiotique de ses sites d'action (ribosome, enzymes etc.), l'antibiotique étant donc encore présent sur ces derniers, même si les concentrations dans le plasma sont minimes.

L'intensité et les modalités temporelles de l'effet bactéricide dépendent du couple antibiotique-germe :

- Très rapide et de plus en plus important, au fur et à mesure de l'augmentation des concentrations, et on parle alors de *concentration-dépendance*
- Plus lent, apparaissant à une concentration donnée, et **à partir de là**, augmentant avec le temps de contact, mais pas (ou peu) avec une augmentation ultérieure des concentrations : on parle alors de *temps-dépendance*.

  In vivo, on a très longtemps tablé sur l'idée d'une simple concentration-dépendance de l'effet, et le mode d'administration a donc visé à produire des concentrations aussi élevées que la tolérance le permet, sans jamais laisser cette concentration au site d'action redescendre en dessous des CMI. La production de concentrations élevées même brèves étant éventuellement utilisée comme un moyen pour faciliter le transfert de l'antibiotique du plasma vers les sites où il a du mal à parvenir.

  On sait maintenant (sur la base de modèles in vitro, de modèles animaux et enfin d'études comparatives chez l'homme), que pour certains antibiotiques (à effet temps-dépendant), il est plus important de maintenir des concentrations « suffisantes » sans interruption, que d'augmenter les concentrations en laissant des périodes où elles retombent. Mais pour d'autres classes (concentration-dépendantes), il faut des pics élevés ; et si sur un germe, un antibiotique a en plus un effet post-antibiotique, on peut se permettre de laisser les concentrations redescendre très bas, c'est à dire d'écarter les prises ou les administrations.

  - Dans l'organisme, l'antibiotique est un outil (parmi d'autres) qui permet de lutter contre l'infection. Il peut agir, aussi par d'autres mécanismes, de façon à diminuer la virulence d'un germe, ou à favoriser l'action du système immunitaire.



19.4.5 Ce qui peut empêcher l'antibiotique de parvenir à son site d'action

— L'administration inadéquate ou le traitement mal suivi (très peu de malades -même s'ils sont médecins- prennent un traitement aux doses prescrites et pendant la durée prévue).
— Des vomissements ou des diarrhées
— La présence de structures qui gênent la pénétration jusqu'aux bactéries,
— Un chute tensionnelle, qui diminue les débits sanguins tissulaires et donc la distribution aux tissus.

19.4.6 Une inactivation reste possible

— avant administration, par un solvant inadapté, ou du fait d'une incompatibilité physico-chimique de deux médicaments dans une perfusion ou un catheter.
— par interaction pharmacocinétique ou par antagonisme d'effet.
— localement par les germes visés, qui font sortir ou inactivent le médicament présent, ou en deviennent capable (= résistance).

19.5 Les effets indésirables des antibiotiques

19.5.1 Au plan individuel

Toute la gamme des effets indésirables médicamenteux peut se voir, pour les antibiotiques.

— Pour la plupart, ils ont plusieurs effets *dose-dépendants* qu'on peut mettre en évidence chez l'animal. Ils peuvent être soit pharmacologique (les macrolides ont un effet « motiline-like », et augmentent le transit ; les aminosides ont un effet curarisant), soit toxiques (par exemple, les aminosides ont une toxicité rénale et cochléaire (organe de Corti), qui conditionnent en partie le mode d'administration.
Ainsi, on sait que la toxicité rénale des aminosides est liée à leur concentration intracellulaire ; qu'ils pénètrent dans les cellules du cortex rénal par transport intracellulaire actif et saturable ; que ce passage est moindre avec un mode d'administration donnant des pics très élevés, suivis de périodes de concentrations basses, qu'avec une imprégnation permanente ; pour ce qui est de la toxicité cochléo-vestibulaire, il ne semble pas y avoir de différence selon les modalités d'administration. Notons que la toxicité cochléaire est cumulative, dans la mesure où les cellules cassées ne sont pas remplacées.
— Certains antibiotiques sont inhibiteurs (ex : macrolides), d'autres sont inducteurs enzymatiques (ex : rifampicine) et ils peuvent donc modifier l'effet d'autres médicaments présents dans l'organisme en même temps qu'eux.



— Des réactions de mécanisme *immuno-allergique*, non prévisibles par l'expérimentation animale, peuvent être induites ; certaines classes (béta-lactamines, sulfamides) sont plus souvent que d'autres à l'origine de telles réactions ; le médicament, ou une partie de celui-ci, joue le rôle d'haptène. Si la structure chimique de cet haptène est commune à plusieurs molécules, et a été responsable d'une première réaction allergique, il peut se produire des allergies dites « *croisées* », lors de l'introduction de l'une des autres molécules de la même famille chez le sujet.
En terme de prévention, *l'interrogatoire* est essentiel pour éviter une réintroduction chez un sujet qui a fait une réaction immuno-allergique à un principe actif de la classe (mais il faudra parfois traduire ce que le sujet en dit, allergie n'ayant pas le même sens pour un médecin et pour le public), puisqu'une réintroduction peut induire un effet plus grave que la fois précédente.
Les manifestations possibles d'une réaction immuno-allergique humorale ou cellulaire médicamenteuse sont multiples, précoces ou plus tardives, et vont de la réaction anaphylactique à une atteinte cytotoxique de n'importe quel organe ou système.
— Fièvre : les antibiotiques, comme d'autres médicaments, peuvent parfois induire des fièvres, dont le mécanisme est souvent immuno-allergique (béta-lactamines +), en général rythmées par les prises. C'est très gênant pour un antibiotique, dont on suit souvent l'efficacité sur … la température !
— Certains antibiotiques se présentent sous forme de sels de *sodium*, et représentent un apport de sel qui doit être pris en compte chez certains malades.
— Enfin, il peut exister des effets indésirables, résultant de l'efficacité sur les germes :
soit liés à la libération de substances variées par les bactéries tuées,
soit une colonisation d'un organe par un germe sélectionné : c'est le cas de la colite pseudo-membraneuse due au Clostridium difficile, induite par de nombreux antibiotiques.

Les effets indésirables des principaux antibiotiques

Classe	**Déséquilibre flore**	**Effets toxiques**	**Divers**	**Effets immuno-allergiques**	**Voie d'élimination principale**
			apport sodé de certains sels	tous les médts parfois	
Sulfamides			Interactions	+++	ça dépend
Béta-lactamines		convulsions chez IR			rein
— **Gou V**				+++	
— **M**	colite pseudo-menbraneuse		Eruption si MNI ou allopurinol	+++	
— **A**				+++	
— **spectre Gram-**				+++	
— **céphalosporines**				++	
— **moxalactam**		coagulation		++	



Macrolides		digestifs	**Interactions** : inhibiteur enzy-matique antihistaminiques ergot de siegle autres		hépat.
Lincosamides	colite pseudo-membraneuse				
Tétracyclines - doxycycline		coloration des dents photosen-sibilition	hypertension intra-cranienne ulcérations de l'oesophage		
Aminosides (mg/kg)		— rein — cochlée vestib, cumulative, irréversible. surveiller les taux résiduels.			**rein** ajuster poso-logie en fonction de la clairance de la créati-nine
Glycopeptides		rein			rein
Fluoroquinolones		tr. neuro-psy	Photosensibili-sation Tendinites		

Antituberculeux classiques

Effets indésirables

	Effets toxiques	**divers**	**Effets immuno-aller-giques**	**VOIE d'élimination prin-cipale**
Isoniazide (mg/kg)	SNC (déficit B6) polynévrite hépatites	I : inhibiteur enzy-matiques	éruptions	FOIE (acétylation rapide ou lente)
éthambutol	Névrite optique (surveiller)			REIN



rifampicine		I : inducteur enzymatique (pilule…)	Trombopénies insuff. rénale synd. ps grippal	FOIE
pyrazinamide	hépatites	Inhibe élimin. ac. urique		REIN
Streptomycine (mg/kg)	Cochlée, rein			REIN

19.5.2 Au plan collectif : l'émergence de résistances

Plusieurs phénomènes peuvent en être l'origine :

- la sélection de mutants résistants (existant au départ)
- la mutation chromosomique
- l'acquisition de nouveaux gènes par le biais de plasmides, qui confèrent de multiples résistances à des bactéries ;

Cela peut aboutir à :

- une modification du site d'action de l'antibiotique,
- une modification des membranes que l'antibiotique doit traverser, ou dans lesquelles il doit rester un temps suffisant pour être à bonne concentration à son site d'action,
- une production d'enzyme(s) inactivant l'antibiotique.

Là où l'usage des antibiotiques est très (trop ?) répandu, on met plus souvent en évidence des germes résistants aux antibiotiques utilisés.
D'où, l'importance de s'assurer *avant* d'utiliser un antibactérien, qu'on va traiter une infection bactérienne, sur laquelle l'antibiotique ait de bonnes chances d'être efficace, par exemple lorsque c'est possible, en s'assurant de la présence d'une bactérie par prélèvements bactériologiques, et en l'identifiant, et, s'il s'agit d'une infection grave, de tester sa sensibilité aux divers antibiotiques (antibiogramme).
D'où aussi peut-être, l'intérêt d'arrêter globalement d'utiliser certains antibiotiques dans certains contextes, pour qu'ils retrouvent une meilleure efficacité.

19.6 Modalités d'administration

Non seulement il faut choisir un antibiotique qui aie de fortes chances d'être actif sur le germe (observé ou supposé),
Non seulement il faut qu'il puisse diffuser jusque là où est le germe,
Mais encore il va falloir trouver un mode d'administration pragmatique, qui donne la meilleure efficacité, pour un risque « acceptable ».
En effet, l'efficacité et les risques d'une dose quotidienne donnée vont souvent différer, selon (à l'extrême) qu'on la perfuse sur 24 h ou qu'on l'injecte directement dans la même veine en bolus



ou en perfusion courte.
En s'appuyant sur les données pharmacocinétiques et les modèles animaux, et le bon sens (on ne s'intéresserait pas à une modalité théorique idéale qui proposerait une prise toutes les 150 mn…) on peut proposer des modes d'administration chez l'Homme, susceptibles d'avoir un bon rapport bénéfice / risque, qu'on teste dans le cadre d'essais cliniques comparatifs.
De même, la *durée* nécessaire pour le traitement ne doit pas être choisie au hasard ; ce sont aussi les essais cliniques comparatifs qui, après comparaison de durées différentes, déterminent la durée qui a, dans une indication donnée, *en moyenne*, le meilleur rapport efficacité-effets indésirables. C'est grâce à de tels essais que la durée du traitement d'une première infection urinaire basse de la femme est passé de 8 j, à des traitements en une seule prise, dits « minute ». Mais de nombreuses comparaisons restent à faire.

19.7 Comment mener un traitement antibiotique ?

19.7.1 Choisir la(les) bonne(s) molécule(s)

Le préalable est un **diagnostic clinique** : il cherche à situer les germes, à évaluer la gravité de l'infection et l'état du malade. Si **le germe** est accessible, avant toute prise d'antibiotique, on va faire des prélèvements pour **l'identifier** et **tester in vitro sa sensibilité** à divers antibiotiques.
Des études épidémiologiques (ou un consensus, lorsqu'elles ne sont pas faites) permettent souvent, à partir du site, de dire quel germe a le plus de chances d'être en cause, lequel en second etc. Et on peut alors, avec ce **raisonnement probabiliste**, chercher quel antibiotique est le plus régulièrement efficace sur les germes qui ont le plus de chances d'être en cause.
S'il n'y a pas d'urgence vitale, et si on a le choix entre plusieurs antibiotiques, le choix d'un antibiotique à spectre large est illogique, car il suscite (plus qu'un antibiotique à *spectre étroit*) la survenue de résistances.
S'il s'agit d'une infection grave, ou qui peut le devenir, en attendant que le germe réel soit identifié, s'il peut l'être on cherche à utiliser un antibiotique bactéricide, à spectre plus large, ou une association d'antibiotiques synergiques, pour être le plus rapidement efficace et « couvrir » les différentes hypothèses de germes possiblement en cause. Pour qu'une association soit réellement synergique, qu'elle le soit in vitro est largement insuffisant, car il faut que les antibiotiques parviennent *tous deux* à concentration adéquate au site(s) de l'infection. L'observation du résultat clinique primera toujours.

Dans tous les ouvrages de thérapeutique, dans beaucoup de formulaires hospitaliers, de journaux médicaux, on trouve des tableaux (évolutifs) indiquant quels sont, à un moment donné et dans un contexte donné, les germes qui sont le plus souvent à l'origine de la pathologie infectieuse diagnostiquée, d'autres tableaux donnant, pour chaque germe, le médicament de 1er choix, de 2e choix etc sur la base des études existantes ou de l'avis ressortant de conférences de consensus. C'est parfois



(mais rarement) une bi ou trithérapie qui est proposée comme premier choix, essentiellement pour les infections qui vont nécessiter des traitements longs (tuberculose, SIDA), afin qu'un germe qui serait ou deviendrait résistant à l'un des antibiotiques soit éradiqué par le second ou par le 3e.

19.7.2 En fonction des caractéristiques particulières du malade

L'état clinique du malade peut infléchir un choix :

1. soit parce que l'infection met la vie en danger, et qu'il faut à tout prix agir vite et de façon aussi radicale que possible,
2. soit parce que ses défenses sont très diminuées, et qu'il faut un/des traitement(s) bactéricide(s) : sujet ayant une neutropénie, sujet immunodéprimé
3. soit parce qu'il a déjà reçu cet antibiotique et a présenté une réaction d'origine immuno-allergique très vraisemblablement liée à cet antibiotique (et que la réintroduction pourrait entraîner une réaction plus grave)
4. soit parce que certains effets du médicament seraient anormalement gênants chez lui :
    - toxicité rénale chez un sujet dont la fonction rénale est déjà altérée (aminosides, vancomycine, polypepdiques)
    - toxicité vestibulaire chez une personne âgée (aminosides)
    - déficit enzymatique, par exemple déficit en G6PD, entrainant une hémolyse (sulfamides)
    - tendinite pour un sportif de haut niveau (quinolones)
    - effet photosensibilisant de certaines tetracyclines ou quinolones en cas d'exposition au soleil inévitable.
5. soit parce qu'on peut prévoir que le devenir du médicament dans l'organisme chez ce sujet ne sera pas celui qu'on a observé chez des volontaires sains (parfois le seul connu) :
    - insuffisants rénaux, personnes âgées (aminosides, glycopeptides, fosfomycine, certaines céphalosporines ou quinolones qui vont s'accumuler) chez qui la clairance de la créatinine doit toujours être évaluée ou estimée.
    - insuffisants hépatiques (risque de surdosage pour les macrolides ou lincosamides, le metronidazole)
    - sujets avec des troubles digestifs importants avec le risque de sous ou de surdosage
    - sujets obèses (la diffusion de certains antibiotiques (ex : aminosides) ne se faisant pas dans la graisse, leur posologie devra être calculée non seulement en mg/kg, mais en mg/kg maigre.



19.7.3 Surveiller

19.7.3.1 L'efficacité

Par la clinique, et parfois par des prélévements.

19.7.3.2 Les risques

Certains effets gênants peuvent être minimisés, dans leur gravité, par un arrêt dès qu'ils sont détectés. Cela implique de les connaître (on les trouve dans les dictionnaires de médicaments, mais les principaux ne se détachent pas toujours très bien, d'où l'intérêt de connaître les principaux, pour chaque classe d'antibiotiques, et de se donner les moyens de les détecter.
Particulièrement gênantes sont les toxicités au niveau des voies d'élimination, car elles conduisent à une accumulation de l'antibiotique. Toutes les toxicités dose-dépendantes se trouvent alors majorées, inclue celle, éventuelle, au niveau de cet organe d'élimination, tant que la posologie n'aura pas été ajustée.

19.7.3.3 Les concentrations de l'antibiotique (dosages)

Pour une dose donnée d'un médicament, on sait que les concentrations obtenues varient notamment en fonction de l'importance de divers compartiments de diffusion et des voies d'élimination de cet antibiotique.
Aussi, lorsqu'on veut être efficace très rapidement, ou vérifier qu'on est dans les meilleures conditions pour l'être, le dosage plasmatique apporte un élément important. De même, lorsqu'on sait que la marge thérapeutique d'un antibiotique est étroite (aminosides), les dosages peuvent représenter une aide, notamment pour des traitements prolongés.

Il n'est le plus souvent pas possible de doser le médicament à son/ses site(s) d'action, ni, a fortiori, de connaître l'évolution des concentrations au(x) site(s) d'action dans le temps.
C'est pourquoi on en utilise un reflet, l'évolution des *concentrations dans le plasma*.
Chez le malade, on cherche en général à connaître

— les concentrations les plus élevées atteintes, « le pic ». C'est difficile, car le pic ne survient pas exactement au même moment chez tout le monde ; on sait seulement que, en moyenne, c'est au Tmax [voir chapitre « Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments » page 63]),
— les concentrations les plus basses, juste avant une nouvelle administration.
Dans tous les cas, pour que le résultat puisse être interprété, il est impératif de noter quand le prélèvement a été fait par rapport aux administrations d'antibiotique(s), et quels sont tous les antibiotiques et autres médicaments pris.



19.7.4 Adapter

C'est l'objectif de toute surveillance. Si chez un sujet donné, les dosages montrent des concentrations exceptionnellement élevées, hors de la « fourchette thérapeutique », s'il s'agit d'un antibiotique à marge thérapeutique étroite, on pourra discuter une diminution de la posologie. A l'inverse, si chez un sujet donné, les dosages montrent des concentrations exceptionnellement basses, on pourra augmenter la posologie, non sans s'être préalablement assuré que le traitement a bien été pris / administré comme prévu (adhérence au traitement ?).
Si les fonctions d'éliminations s'altèrent pendant le traitement, les doses d'antibiotiques devront être adaptées, selon l'antibiotique, dans le sens d'une diminution.
Si un possible effet indésirable est observé, il faut analyser l'ensemble de la thérapeutique ; si on pense qu'il a de bonnes chances d'être lié à l'un des antibiotiques, selon la gravité de l'effet, celle de l'infection traitée et selon les alternatives thérapeutiques, on pourra être amené : à ne rien faire, modifier des doses (s'il ne s'agit pas d'un effet immuno-allergique), arrêter le traitement, et le remplacer.



Chapitre 20

Antinéoplasiques - immunomodulateurs

20.1 Résumé du chapitre

20.1.1 Chimiothérapie anticancéreuse

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par :

— Une prolifération incontrôlée
— Une perte de la capacité de différenciation tissulaire
— Une invasivité des tissus adjacents
— La capacité de métastaser

La plupart des antinéoplasiques sont anti-proliferatifs et affectent également les cellules normales en division. Leur toxicité, liée à cette propriété, inclue :

— Myelosuppression
— Troubles de la cicatrisation, Alopécie et Atteinte des muqueuses des voies digestives.
— Retard de croissance (enfants)
— Stérilité
— Teratogénicité

De plus, nombre d'entre eux sont émétisants.

20.1.2 Agents alkylants et produits apparentés

Les agents alkylants forment, *après métabolisation* et formation d'ions carbonium très réactifs, des *liaisons covalentes* avec les acides nucléiques.
La plupart de ces agents sont dit bi-alkylants, ie, possèdent deux fonctions alkyls leur permettant de réaliser un pont entre deux acides nucléiques. La formation de ces liaisons entraîne :



— Des troubles de la transcription et de la réplication de l'ADN
— Des substitutions de bases dans l'ADN
— Des excision de bases et des ruptures caténaires de l'ADN.

Leur activité pharmacologique principale se manifeste durant la phase de synthèse de l'ADN.
Leurs effets toxiques incluent : la myelosuppression, la stérilité et la leucémie non-lymphocytaire.
Les principaux agents alkylants sont :

— Les moutardes azotés : eg, **cyclophosphamide** qui est métabolisé en moutarde phosphoramidé et acroléine ; le premier métabolite est l'agent alkylant bifonctionel, le second est un métabolite toxique pour la vessie (effet toxique antagonisé par mesna). Produit donné par voie orale. Induit une myelosuppression touchant principalement le système lymphocytaire (immunosuppresseur).
— Les nitroso-urées : eg, **lomustine**, possèdent une activité sur les cellules qui ne sont pas en division ; passent la barrière hémato-encéphalique ; provoquent une myelosuppression dose-cumulative et retardée. Administration orale.

Cisplatine : provoque des ponts ADN intra-caténaire ; possède une faible myelotoxicité, mais il est sévèrement émétisant et peut être néphrotoxique. Voie intra-veineuse. Efficacité importante dans les tumeurs germinales.

20.1.3 Antimétabolites

Ces produits bloquent ou détournent les voies de synthèse de l'ADN.
Antifoliques : eg, **methotrexate**, inhibe la dihydrofolate reductase, bloquant ainsi la synthèse de tetrahydrofolate ; le résultat principal est le blocage de la synthèse de novo des purines/pyrimidines. Administration orale. Effet toxique sur les cellules normale peut être traité par administration d'acide folique. Effets indésirables comprennent la myelosuppression et néphrotoxicité.
Analogues de la pyrimidine : eg, **fluoro-uracile**, administré par voie orale ou iv, il est converti en un faux nucleotide, et inhibe également la synthèse des pyrimidines. La **cytarabine**, est administrée par voie iv ou sc ; sa forme métabolique triphosphorylée bloque l'activité de l'ADN polymerase. Présente une importante myelotoxicité.

20.1.4 Antibiotiques cytotoxiques

Doxorubicine : bloque la synthèse de l'ADN et ARN par blocage enzymatique de la topoisomérase-II. Administration iv, élimination par voie biliaire. Principaux effets indésirables : nausées vomissement, myelosuppression, alopécie et cardiotoxicité dose-cumulative et irreversible.
Bleomycine : agent scindant, provoque la fragmentation de la chaîne ADN. Agit également sur les cellules qui ne sont pas en division. Administration iv. Principaux effets indésirables : fièvre, allergies, réaction cutanéo-muqueuse, fibrose pulmonaire. Pratiquement dénué d'activité myelosuppressive.
Dactinomycine : agent intercalant, interfère avec l'ARN polymerase et bloque la transcription. In-



teraction avec la topoisomérase II. Voie iv. Principaux effets indésirables : nausée/vomissement, myelosuppression.

20.1.5 Dérivés de plantes

Vincristine : agent dit tubulo-affines. Bloque la mitose en métaphase par inhibition de la polymérisation de la tubuline du faisceau mitotique. Voie iv. Relativement bien toléré. Principal effet indésirable polyneuropathie sensitivo-motrice périphérique.
Etoposide : bloque la synthèse de la chaîne ADN par inhibition de la topoisomérase II, mais aussi blocage fonctionnel des mitochondries. Administration vo ou iv. Principaux effets indésirables : nausées/vomissements, myelosuppression, alopécie

20.2 La chimiothérapie anticancéreuse

20.2.1 Généralités

Le *cancer* peut-être défini de façon très large comme une maladie liée à la prolifération et la diffusion incontrôlée de cellules de l'organisme devenues anormales. Le cancer est l'une des premières causes de mortalité dans les pays développés ; en Europe et au États-Unis, on estime qu'une personne sur cinq décédera de cancer. L'incidence des cancers sur les 100 dernières années paraît être en progression, mais cette observation doit être pondérée par le fait que la probabilité de développer un cancer augmente avec l'âge, et que globalement la proportion de la population âgée ou très âgée est aussi en augmentation.
Lorsque le *néoplasme* est localisé et ne possède pas les caractéristiques *d'invasivité* ou de *métastase*, il est dit *bénin* ; dans le cas contraire on parle de néoplasme *malin* ou de cancer ; La *chimiothérapie cytotoxique* ne s'adresse qu'à ce dernier cas.
Les traitements anticancéreux incluent, suivant le type et le degré d'évolution, la chirurgie, l'irradiation et/ou la chimiothérapie. La chimiothérapie cytotoxique isolée n'est indiquée que dans de très rares cas. Dans la plupart des cas une combinaison de deux ou de trois approches est nécessaire. Lorsque la chimiothérapie est associée à la chirurgie et/ou l'irradiation on parle de *chimiothérapie adjuvante*.
D'autres approches médicamenteuses sont en cours de développement ou viennent d'être ajoutées à l'arsenal thérapeutique tel que les anti-corps monoclonaux (herceptine), les modificateurs de la réponse immune (interferon α2 ; interleukine II), les inhibiteurs de l'activité protéïne-tyrosine kinase (imatinib), les vaccins antitumoraux, les inhibiteurs de l'angiogenèse, la thérapie génique et/ou cellulaire.
Quelque soit l'approche thérapeutique, les résultats sont encore très insuffisants et le taux de guérison global est estimé à environ 10 %. Comparée à la *chimiothérapie antibactérienne*, la principale difficulté rencontré par la R&D en oncologie est (à de rares exceptions près) le peu de *spécificité biochimique* (qualitative ou quantitative) des cellules néoplasiques par rapport aux cel-



lules normales de l'organisme.

20.2.1.1 Biologie des cancers

Les cellules cancéreuses se distinguent des cellules normales par quatre caractéristiques principales :

- une prolifération incontrôlée ;
- une perte de fonction/dédifférenciation ;
- une invasivisté/infiltration des tissus dans lesquels elles se développent ;
- une capacité à métastaser, ie, à migrer à distance du lieu d'origine et à y développer des tumeurs secondaires.

Prolifération incontrôlée

La prolifération des cellules cancéreuses n'est plus régulée par les processus qui contrôlent normalement la division cellulaire et les processus de croissance tissulaire. C'est la perte de régulation et non la vitesse de prolifération qui les distinguent des cellules normales. Les vitesses de prolifération des cellules cancéreuses sont très variables et de nombreux tissus présentent de façon normale des taux de renouvellement très rapide, eg, l'épithélium intestinal, la moelle osseuse. Les cellules hépatiques présentent à l'état normal un taux de renouvellement pratiquement nul, mais si les deux tiers du foie sont enlevés, les cellules restantes se diviserons très rapidement pour reconstituer le volume originel (en deux semaine chez le rat) ; puis le processus de croissance s'interrompt par la mise en œuvre de systèmes de régulation qui restent très largement incompris. C'est ce type de régulation qui fait défaut aux cellules cancéreuses.

Perte de fonction

Dans le tissu sain, les cellules sont renouvelées à partir de cellules souches ; celles ci vont donner naissance à des cellules filles qui se transformeront en cellules fonctionnelles du tissu correspondant par un processus de maturation post mitotique. Une importante caractéristique des cellules cancéreuses est l'inhabilité à se différencier en cellules fonctionnelles. Cette inhabilité se rencontre à des degrés variables. En général, moins la cellule cancéreuse est différenciée, plus la vitesse de prolifération est élevée, plus sombre le pronostic par rapport aux cellules cancéreuses bien différenciées.

Invasivité

Les cellules normales pendant leur différenciation et les tissus sains pendant leur croissance entretiennent des relations structurelles stables entre eux, et ces relations sont maintenues en permanence, même lors des processus de réparation. Les cellules cancéreuses ne respectent plus les relations structurelles tissulaires et infiltre puis envahissent les tissus adjacents. Les facteurs qui contribuent à la régulation de l'adhésion et de la motilité cellulaire sont en cours d'élucidation. Certaines molécules qui ont pour cible cette caractéristique des cellules cancéreuses sont en cours d'expérimentation cliniques dans le glioblastome.

Métastases

On nomme ainsi les tumeurs secondaires formées par des cellules issues de la tumeur initiale, qui ont migré par voie sanguine ou lymphatique pour se développer dans des sites à distance de la tumeur mère. Les cellules cancéreuses qui ont acquis la faculté de métastaser ont subi des transformations géniques concernant les facteurs de régulation contrôlant la



position tissulaire des cellules normales ; ces transformations affectent des facteurs positifs (acquisition de récepteurs d'adhésion, cytokines de motilité, protéases) et négatifs (perte des gènes suppresseur de métastases, inhibiteur de protease).

20.2.1.2 Genèse des cellules cancéreuses

Une cellule normale devient une cellule cancéreuse par une altération de l'ADN. Ceci est un processus complexe comprenant plusieurs étapes. Il y a schématiquement deux grandes catégories de modifications génétiques conduisant à une transformation maligne :

- l'inactivation de gènes suppresseurs ;
- l'activation de proto-oncongènes en oncogènes.

Inactivation des gènes suppresseurs

Un bon exemple de gène suppresseur est le gène de la protéine p53. Tout au long de la vie de la cellule normale, des erreurs peuvent survenir dans la structure de l'ADN, erreurs induites par des facteurs environnementaux, eg, irradiations, ou mutation spontanée. Lors de la transcription des gènes, chaque erreur rencontrée induit la synthèse de la protéine p53, laquelle s'accumule au niveau nucléaire et interrompt le processus de réplication de l'ADN, permettant aux enzymes de réparation d'agir et de réparer l'ADN. En cas d'échec de la réparation, la p53 déclenche des gènes « suicides » (apoptose) conduisant à la destruction de l'ADN et à la mort cellulaire. Si la p53 est défaillante (mutation génique, inhibition virale ou via des protéines anormales), le cycle de réplication ne peut-être interrompu et les erreurs de l'ADN vont éventuellement s'accumuler de cycle en cycle jusqu'à donner naissance à une cellule cancéreuse.

La mutation de la protéine p53 est la mutation la plus fréquemment rencontrée dans les cancers humains. Il semble aujourdhui établi que la perte de fonction de la p53 soit une étape critique dans la carcinogenèse.

Activation de proto-oncogènes

Une des raisons pour lesquelles les cellules cancéreuses présentent une prolifération incontrôlée est liée à leur propriété de produire et de répondre de façon anormale aux facteurs de stimulation de synthèse d'ADN ou de multiplication. Cette propriété semble liée à la présence d'oncogènes cellulaires. Initialement ces gènes ont été mis en évidence dans le matériel génétique virale mais il est maintenant admis que ces gènes se trouvent également à l'état normal dans la cellule sous forme de « proto-oncogène ». Ces gènes sont impliqués dans les processus normaux de croissance et différenciation tissulaire. Ils peuvent être induit en oncogènes par transformation virale (eg, lymphome de Burkitt) mais également par mutation, amplification ou translocation/ dérépression génique (eg, Leucemie Myeloïde Chronique (LMC)). Chez les organismes multicellulaires, la cellule se divise en réponse à une cascade de signaux extra cellulaire (facteur de croissance), qui interagissent avec des récepteurs situés sur la membrane cellulaires ; Ceux ci une fois activés, déclenchent une cascade d'activation enzymatique intra cellulaire conduisant à la synthèse d'ADN puis à la mitose.

Les oncogènes peuvent conférer aux cellules cancéreuses leur autonomie de croissance en induisant des anomalies à l'une quelconque de ces étapes : production de facteur de croissance (EGF, βFGF, IGF…), ou expression de récepteurs aux facteurs de croissance (r-EGF,



r-FGF, r-IGF, HER2NEU) ou activation de transduction intracellulaire (eg, Bcr-Abl, c-Kit, protéine kinase C), ou expression nucléaire d'éléments de la réponse proliférative.
Les oncogènes n'interfèrent pas uniquement avec la prolifération mais aussi avec la différenciation, conduisant à des erreurs dans les programmes de maturation. Il est également suspecté que l'un des points clefs de l'activité des oncogènes est l'interaction avec les gènes suppresseurs.

20.2.2 Mode d'action des cytotoxiques antinéoplasiques

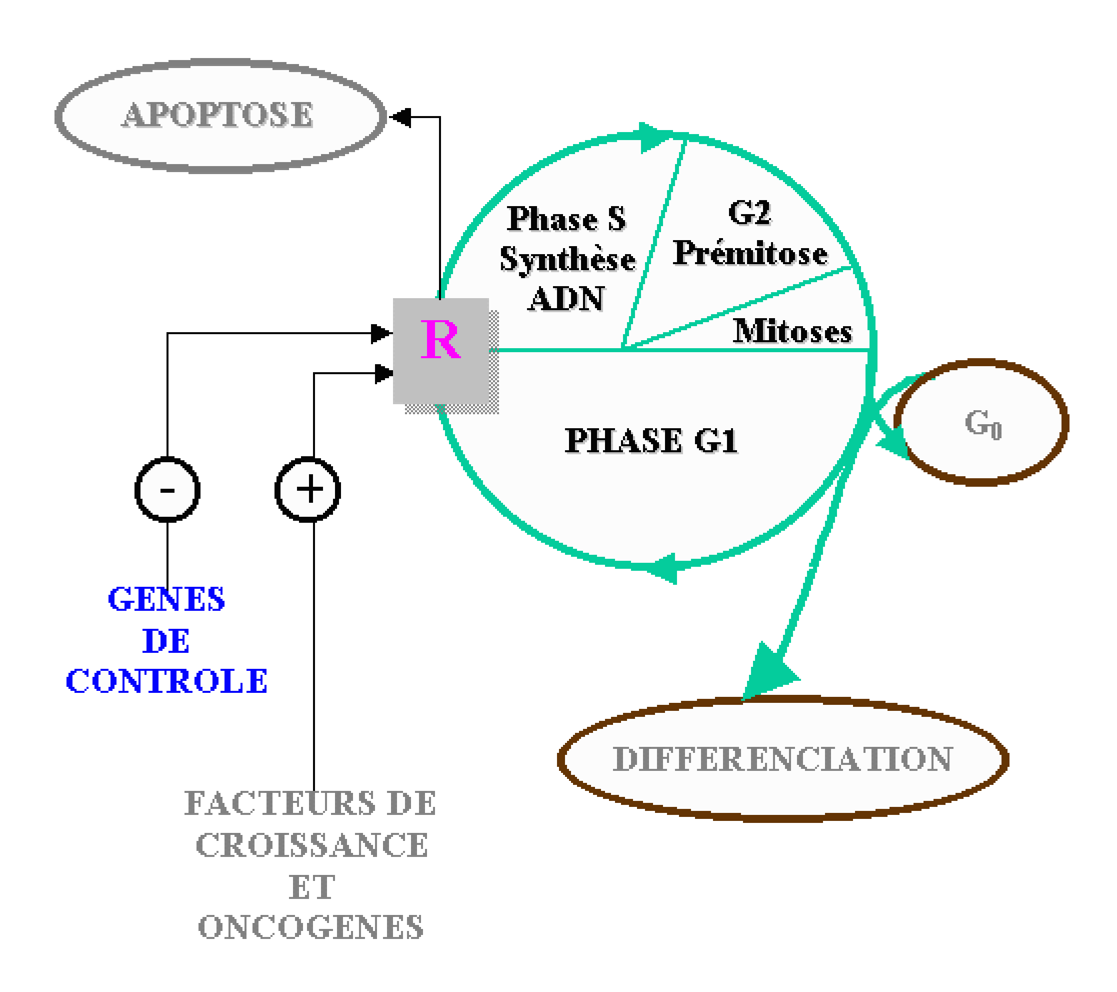
Les modèles expérimentaux chez la souris montrent que pour chaque dose d'un cytotoxique donné, une fraction constante de cellules cancéreuses sont détruites. Ainsi une dose détruisant 99,99 % d'une tumeur comprenant 10^{11} cellules tumorales laissera 10^{7} cellules cancéreuses viables. Cette observation étant également vérifié pour les cancers chez l'Homme, cela signifie que l'objectif des chimiothérapies doit être de détruire toutes les cellules cancéreuses présentes. A la différence de la chimiothérapie anti-bactérienne, il est impossible de compter sur la réponse immune pour prendre en charge et détruire les cellules qui ne le seraient pas par le traitement.
Une des difficultés majeures de la chimiothérapie anticancéreuse est que la plupart des cancers ne sont détectés qu'à un stade très avancé. Une tumeur développée à partir d'une seule cellule, aura une taille de 2 cm après 30 cycles de division représentant environ 10^{9} cellules ; elle sera à la limite de détection. Après une dizaine de cycles supplémentaires elles sera composé de 10^{12} cellules, aura une taille de 20 cm et sera devenue létale.
Cependant la plupart des tumeurs ne se développent pas de façon exponentielle. Pour les tumeurs solides, le temps de doublement s'accroît à mesure que la dimension de la tumeur augmente. Ceci est lié un partie aux difficultés que rencontre la tumeur à assurer son approvisionnement via la néoformation vasculaire ; Ces difficultés conduisent souvent à des nécroses tumorales spontanées. D'autres part toutes les cellules d'une tumeur ne sont pas en cycle en même temps. Schématiquement une tumeur solide se divise en trois compartiments (A, B, C). Le compartiments A comprend les cellules en mitose (cellules en cycle), le compartiment B sont les cellules à l'état de repos (phase G_0) et le compartiment C les cellules ayant perdu la capacité de se diviser. Seul le compartiment A (parfois ne représentant pas plus de 5 % du volume) est susceptible d'être détruit par les cytotoxiques actuellement disponibles. Les cellules du compartiment C ne constituent pas un problème même si elles participent du volume total. Le problème thérapeutique majeur provient des cellules du compartiment B, inaccessibles au traitement et pouvant entrer en cycle une fois les cellules du compartiment A détruites.
La plupart des cytotoxiques n'affectent que la propriété proliférative des cellules cancéreuses. Ces traitements n'ont aucun effet direct sur les propriétés d'invasivité, de dédifférenciation ou de métastases.
Une conséquence importante, liée à la propriété principale de ces produits sur la division cellulaire, est d'affecter de la même façon les cellules normales et plus particulièrement les tissus présentant un taux de renouvellement important. La majorité des effets toxiques observés découlent de cette propriété :

— Myelosuppression
— Troubles de la cicatrisation
— Retard de croissance (enfants)



— Stérilité
— Teratogénicité
— Alopécie
— Atteinte des muqueuses des voies digestives.

Ces substances peuvent en elle même être carcinogénique. De plus, une destruction cellulaire massive entraînant un catabolisme des purines important, la précipitation tubulaire des urates peut conduire à une défaillance rénale. Enfin, ces produits provoquent très souvent des nausées et vomissements sévères lesquels diminuent la compliance des patients. D'autres effets toxiques sont observables de façon spécifique suivant les produits.



Le cycle cellulaire

20.2.3 Médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse

Les principaux médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuses peuvent être classés en



trois catégories :

Les agents cytotoxiques

Agents alkylants et apparentés. Ils forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibent ainsi la réplication ;

Agents antimétabolites. Ils bloquent ou détournent une ou plusieurs voie de synthèse de l'ADN.

Antibiotiques cytotoxiques. Produits d'origine microbienne qui inhibent la division cellulaire.

Agents tubulo-affines et apparentés. Produits dérivés de plantes qui affectent de façon spécifique la fonction du fuseau mitotique par liaison à la tubuline

Les hormones

Essentiellement les stéroïdes, glucocorticoides, oestrogenes et androgènes, ainsi que les produits bloquant la sécrétion hormonale ou antagonisant l'action des hormones.

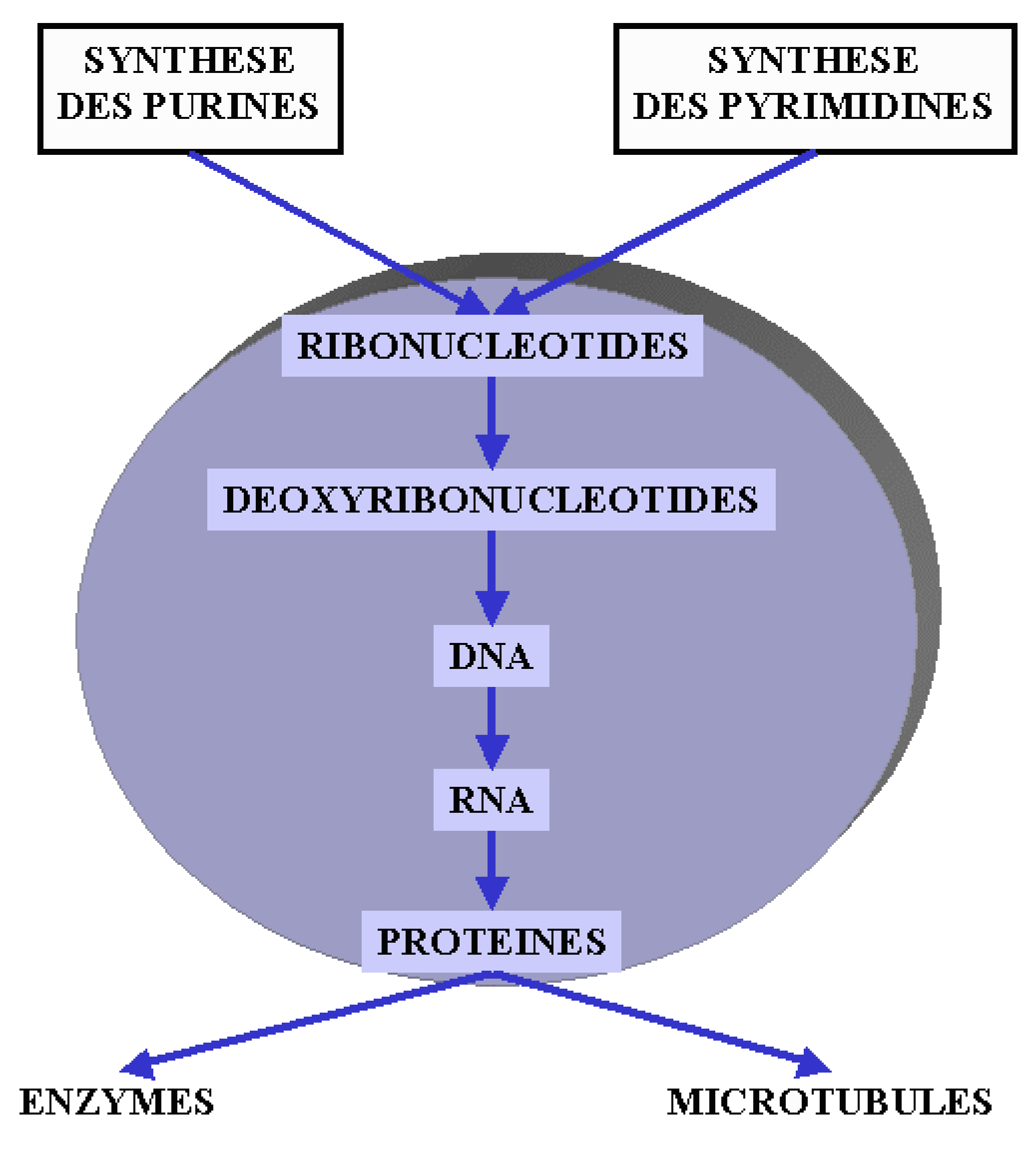
Les modificateurs de la réponse immune

Ces substances sont apparus récemment dans l'arsenal thérapeutique et ont pour objectif de stimuler la réponse immune anticancéreuse. Ces produits comprennent essentiellement l'interleukine II et l'interferon α.

Les inhibiteurs de l'activité protéïne-tyrosine kinase

Il s'agit du dernier développement en date des nouvelles approches anticancéreuses ayant pour cible le système enzymatique directement et « spécifiquement » responsable de l'activation cellulaire des cellules cancéreuse de la LMC (Bcr-Abl tyrosine kinase). Le premier produit, l'imatinib (Glivec) a été mis à disposition du corps médical de façon précoce (en phase II) en raison d'une efficacité biologique remarquable dans la LMC, démontrant une réponse hématologique complète dans 80 %-100 %, associée à une *réponse cytogénétique* complète chez 20-30 %des patients (disparition des cellules porteuses du chromosome Philadelphie) ; il est toutefois encore en phase de développement clinique (en 2003) et ses spécifications thérapeutiques doivent être complétées.





Cibles pharmacologiques

20.2.3.1 Agents alkylants et apparentés

Les agents alkylants et apparentés possèdent un groupement chimique pouvant former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de la cellule. La première étape métabolique est la formation d'un ion carbonium, atome de carbone ne comprenant que 6 électrons dans sa couche externe. Cet ion est extrêmement réactif et réagit instantanément avec tout donneur d'électron du voisinage, comme un groupement amine, -OH ou SH. La plupart des alkylants utilisés en thérapeutique sont bifonctionnel (ils possèdent deux groupes alkyls) pouvant lié deux nucléotides adjacents. L'azote N7 de la guanine est probablement la cible moléculaire principale de l'alkylation, mais aussi N1 et N3 de l'adénine ou N3 de la cytosine peuvent être concernés.
Un agent bifonctionnel étant capable de réagir avec deux nucléotides, il formera des ponts intra ou



inter-caténaires, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN. De plus l'alkylation en N7 de la guanine conduit à son excision, et ainsi à la rupture de la chaîne ADN. En cas de réparation de la guanine excisée, la paire guanine-cytosine peut être remplacée par la paire adénosine-thymine (mutation).
L'alkylation intervient essentiellement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés et exposent ainsi les sites d'intérêt à l'action alkylante. Le blocage de la mitose en phase G_2 conduit à la mort de la cellule.
Tout les agents alkylants sont myelosuppresseurs et provoquent des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements). Après usage prolongé, s'ajoute des troubles de la gamétogénèse et une stérilité permanente chez l'homme, et un risque accru de leucémie aiguë non-lymphoblastique.
Cette classe pharmacologique comprend un très grand nombre de substances utilisées en thérapeutique. Les plus communément utilisés sont présentés ici.

Les moutardes à l'azote

Elles sont toutes chimiquement liées au gaz moutarde utilisé comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale. Leur formule de base est R-N-bis-(2chloroethyl). Dans l'organisme, chacune des chaînes latérales 2-chloroethyl est cyclisée avec libération d'ion chlore. Le dérivé éthylène - ammonium ainsi formé est très hautement réactif et peut réagir avec l'ADN ou d'autres molécules.

Le Cyclophosphamide est le plus couramment utilisé des produits alkylants. Il est inactif et doit être métabolisé par les cytochromes P450 hépatiques avant de donner deux métabolites l'un actif la **moutarde phosphoramidée** qui est l'agent alkylant, l'autre inactif **l'acroléine**, responsable des cystiques hémorragiques qui compliquent le traitement par le cyclophosphamide. Cet effet indésirable peut être prévenu par augmentation de la diurèse et administration de **mesna** lequel antagonise les effets de l'acroléine. Le cyclophosphamide est myelotoxique, relativement plus pour la fonction lymphocytaire. A ce titre il est parfois utilisé comme *immunosuppresseur*. Le cyclophosphamide peut être administré par voie orale, mais aussi parentérale (iv, im, ip). Les principaux effets indésirables incluent la *cystite hémorragique*, la *myelosuppression*, et les *nausées/vomissements*.

Nitroso-urées

Les nitroso-urées sont des produits actifs sur un grand nombre de tumeurs, agissant par alkylation et probablement par un autre mode d'action non encore élucidé. Dans l'organisme ils sont spontanément dégradés de façon non-enzymatique pour former des dérivés alkylants. D'autre métabolites tel que les isocyanates organiques sont capables d'interagir avec les protéines et peuvent inactiver les enzymes de réparation de l'ADN.

Un exemple de nitroso-urée est la **lomustine** qui du fait de sa grande liposolubilité peut passer la barrière hémato-encéphalique et agir ainsi sur les tumeurs cérébrales et méningées. Néanmoins, les nitroso-urées présentent une *myelotoxicité* importante, présentant deux caractéristiques péjoratives, la *toxicité est cumulative* et *elle est retardée* (3 à 6 semaines après début du traitement).

Cisplatine

L'action du cisplatine est homologue à celle des moutardes azotées. Il provoque par réaction avec l'ADN des ponts intracaténaires entre les résidus guanine adjacents. Le cisplatine est administré par voie iv lente. Après trois heures il est concentré dans les reins et après 40 heures dans l'intestin et le foie. Dans le plasma il est hautement lié aux protéines plasma-



tiques. Sa demi vie est biphasique avec une deuxième phase de plusieurs jours. Il est sévèrement *néphrotoxique* et nécessite des mesures d'hyperhydratation et diurèse forcée. Il est peu myelosuppresseur mais provoque des *vomissements* d'une extrême sévérité (ceux ci peuvent être antagonisés par un 5-HT3 inhibiteur comme **l'odansetron**). Le cisplatine est ototoxique, provoque des neuropathies périphériques, des réactions anaphylactiques et une hyperuricemie. C'est un produit qui a modifié le pronostic des tumeurs solides des lignées germinales (testicules et ovaires).

20.2.3.2 Antimétabolites

Antifoliques

Le principal antagoniste folique est le **methotrexate (MTX)**. C'est l'antimétabolite le plus utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. Les folates sont essentiels à la synthèse des bases puriques et de la thymidine, lesquels sont essentiels pour la synthèse d'ADN et la division cellulaire. Les folates pour agir comme coenzyme doivent être réduits en tetrahydrofolate (FH4) par la dihydrofolate reductase. Le methotrexate analogue des folates présente une affinité supérieure pour la dihydrofolate reductase que les folates eux-mêmes. Cette compétition conduit rapidement à la déplétion de la cellule en FH4 et donc à l'interruption de la synthèse d'ADN.

Le methotrexate peut être administré par voie orale ou iv, présente un délais d'absorption (vo) de 1 à 5 heure (Tmax), et une demi-vie de 20 h. Il présente une faible liposolubilité et par conséquent passe peu la barrière hémato-encéphalique. Le passage intra cellulaire emprunte les voies du transport actif des folates. Dans la cellule, de même que les folates, le methotrexate est polyglutaminé. Il peut rester sous cette forme dans la cellule plusieurs mois.

Les mécanismes de résistance incluent, une diminution du transport intracellulaire, une diminution de l'affinité de la dihydrofolate réductase, une surproduction de cette enzyme et une diminution de la polyglutamination.

Les effets indésirables les plus communs incluent une *myelosuppression*, une *toxicité rénale*, une *toxicité de l'épithelium gastro-intestinal* et des *mucites* (lésions des muqueuses).

Analogues pyridiniques, eg, fluoro-uracile (5FU)

Le fluoro-uracile inhibe la synthèse des thymidilates et bloque ainsi la synthèse d'ADN. Il est métabolisé en fluoxuridine par la thymidine-phosphorylase puis en fluorodeoxyuridine monophosphate sous l'action de la thymidine kinase (5FdUMP). Le 5FdUMP inhibe la thymidilate synthetase enzyme essentielle à la synthèse des pyrimidines. Le 5FdUMP peut aussi être triphosphorylé et être incorporé de façon erroné dans la chaîne d'ADN dont il altère le métabolisme et la fonction.

Le fluoro-uracile est administré par voie orale ou parentérale. Il passe bien la barrière hemato-encéphalique. Sa demi-vie plasmatique est de 11 mn. Les principaux effets indésirables sont des lésions de *l'épithelium du tractus digestif* et une *myelosuppression*. Des troubles neurologiques avec atteinte cérébelleuse peuvent aussi être observés.



20.2.3.3 Antibiotiques cytotoxiques

Les antibiotiques cytotoxiques produisent généralement leur effets antimitotiques par des interactions directes avec l'ADN.

Anthracyclines

La dauxorubicine est le principal représentant de cette classe. Son effet antiprolifératif est lié à plusieurs activités. D'une part il forme des liaisons avec l'ADN, inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN, mais son activité cytotoxique principale semble lié à une interaction avec la topoisomérase-II dont l'activité est très augmentée au moment de la division cellulaire. De façon schématique, la doxorubicine s'intercale dans l'ADN *(agent intercalant)* et stabilise le complexe topoisomérase-II/ADN, produisant des cassures de la chaîne et une défaillance de la réplication.

La dauxorubicine est administré par voie iv (iv-stricte en raison d'effet *caustique* en cas d'extravasation) et rapidement distribuée dans les tissus de l'organisme, à l'exception du système nerveux central. Elle est principalement éliminée par voie biliaire. En plus des effets indésirables généraux des antimitotiques, elle possède une *cardiotoxicité, lié à la dose cumulée*, se manifestant par des *troubles du rythme* et évoluant vers *l'insuffisance cardiaque sévère*. La doxorubicine provoque fréquemment des *alopécies sévères*.

Bleomycines

Les bleomycines sont des glycopeptides chélateurs de métaux qui dégrade l'ADN provocant des fragmentations de la chaîne et la libération des bases (*agent scindant*, « ciseaux chimique »). On pense que leur action sur l'ADN est lié à la libération de radicaux libres par chélation de l'ion ferreux puis oxydation générant des ions superoxyde. La bleomycine est active en phase G_2 durant la mitose mais aussi sur *les cellules qui ne sont pas en division* (G_0). Le produit est administré par voie iv, rapidement distribué et éliminé par voie rénale *sans métabolisation*, avec une demi-vie de 2h. La bleomycine est un des rares antimitotiques *dépourvu de myelotoxicité*. Son effet indésirable le plus sérieux est *la fibrose pulmonaire irréversible*, survenant dans 10 % des cas et fatal dans 1 % ; *des réactions immuno-allergiques* sont également observées ainsi qu'une *toxicité cutanéo-muqueuse* et une *melanodermie*.

Dactinomycine

Antibiotique dérivé de streptomycès, est un agent intercalant bloquant la transcription de l'ADN en perturbant le mouvement de l'ARN polymerase le long de la chaîne d'ADN. Agit également via la topoisomérase-II. C'est un produit particulièrement actif sur les cellules cancéreuses à *vitesse de division rapide*. Ses effets indésirables sont représentatifs de ceux de la plupart des antimitotiques. Il est administré par voie iv, rapidement éliminé, et ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

20.2.3.4 Dérivés végétaux tubulo-affines

Deux groupes de molécules sont représentés dans cette classe, les dérivés alcaloïdes de *vinca rosea* (pervenche de Madagascar) ou vinca-alcaloïdes et les taxane dérivé de *taxus atlanticus* (if). Leur cible moléculaire commune est la tubuline cytoplasmique dont la polymérisation est nécessaire à la construction du fuseau mitotique. La résultante de l'interaction de ces substances avec la tubu-



line est le blocage de la mitose en métaphase. Leurs effets sont manifestes uniquement sur les cellules en division. Cependant, tout autre activité cellulaire reposant sur l'activité microtubulaire sera aussi bloquée, ie, transport axonal intra-neuronal, phagocytose et chimiotactisme leucocytaire.

La vincristine

Dérivé de la pervenche, alcaloïde provoque un séquestre de tubuline par *cristallisation irréversible* de la tubuline intracellulaire, déplétant la cellule de la tubuline capable d'intégrer le fuseau mitotique. Le produit est administré par voie iv (*iv stricte* car *caustique* et rinçage veineux car *toxicité veineuse*), éliminé principalement par voie biliaire avec une demi-vie plasmatique de 2h et tissulaire de 48 h. Les dérivé de la pervenche sont relativement peu toxiques, et *ne provoque pas de myelosuppression*. Cependant il sont fréquemment *neurotoxiques (neuropathie sensitivo-motrice)*.

20.2.3.5 Autres dérivés végétaux

Etoposide

Dérivé de la racine de *podophyllum peltatum*. Son mode d'action antimitotique n'est pas complètement déterminé ; cependant, il inhibe l'activité mitochondriale et le transport intra cellulaire des nucleosides, et interagit avec la topoisomérase-II. Il est administré par voie orale ou iv, largement distribué dans l'organisme, ne passe pas la barrière hemato-encéphalique et est éliminé principalement par voie urinaire. Ses effets indésirables sont principalement une *myelosuppression*, des *nausées/vomissements* et une *alopécie*.

20.3 Produits immunomodulateurs, immunosuppresseurs et immunostimulants

20.3.1 Généralités

La réponse immune est un phénomène complexe, imparfaitement élucidé, dont la finalité est la défense de l'organisme. Chez l'Homme, elle met en jeux principalement deux mécanismes : l'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale (production d'anticorps). Ces deux types de réponse ont un haut niveau de spécificité à l'égard des épitopes antigéniques exprimés sur les composants moléculaires des agents infectieux, des tissus hétérologues (greffes), des cellules transformées (cancers), voir de façon pathologique sur des cellules autologues (auto-immunité).
Plusieurs types cellulaires concourent à la réponse immune qui interagissent entre eux dans des cascades d'activation successives et incluant des boucles de rétrocontrôles négatifs (figure 4). Plusieurs facteurs solubles, les cytokines, sont secrétés par les cellules immunitaires aux différentes étapes de la cascade, permettant d'initier et/ou de réguler la coopération cellulaire. Les cytokines présentent des propriétés de facteur de croissance et/ou d'activation cellulaire stimulant la prolifération, ou la maturation, ou l'activation/inactivation ; chacune d'elle possède en général des actions



multiples qui sont fonction du type cellulaire exposé, et agissent en synergie (tableau 2).
La séquence d'événements conduisant à une réponse immune comporte schématiquement trois étapes (figure 5), (i) la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène (APCs : macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B activés) incluant la dégradation de la protéine antigénique, l'association des fragments peptidiques résultants avec les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe-II (MHC-II), expression sur la membrane des APCs du complexe MHC-II-antigène (ii) l'interaction des lymphocytes T-CD4 (helper) avec l'antigène associé aux MHC-II, (iii) activation et amplification des cellules T-cytotoxique (CD4, CD8) et/ou plasmocytes. En outre, les CD8 réagissent spécifiquement à l'association MHC-I-antigène, et les cellules B sont porteuses de récepteurs immunoglobuline capables de reconnaître les épitopes des protéines antigéniques complètes.
La rencontre initiale avec l'antigène donne lieu à la réponse primaire qui se développe en une à deux semaine comportant la génération de cellules mémoires B et T ; Celles ci éliciteront lors d'une rencontre ultérieure avec l'antigène une réponse secondaire permettant un contrôle rapide en 1 à 3 jours du stimulus antigénique.

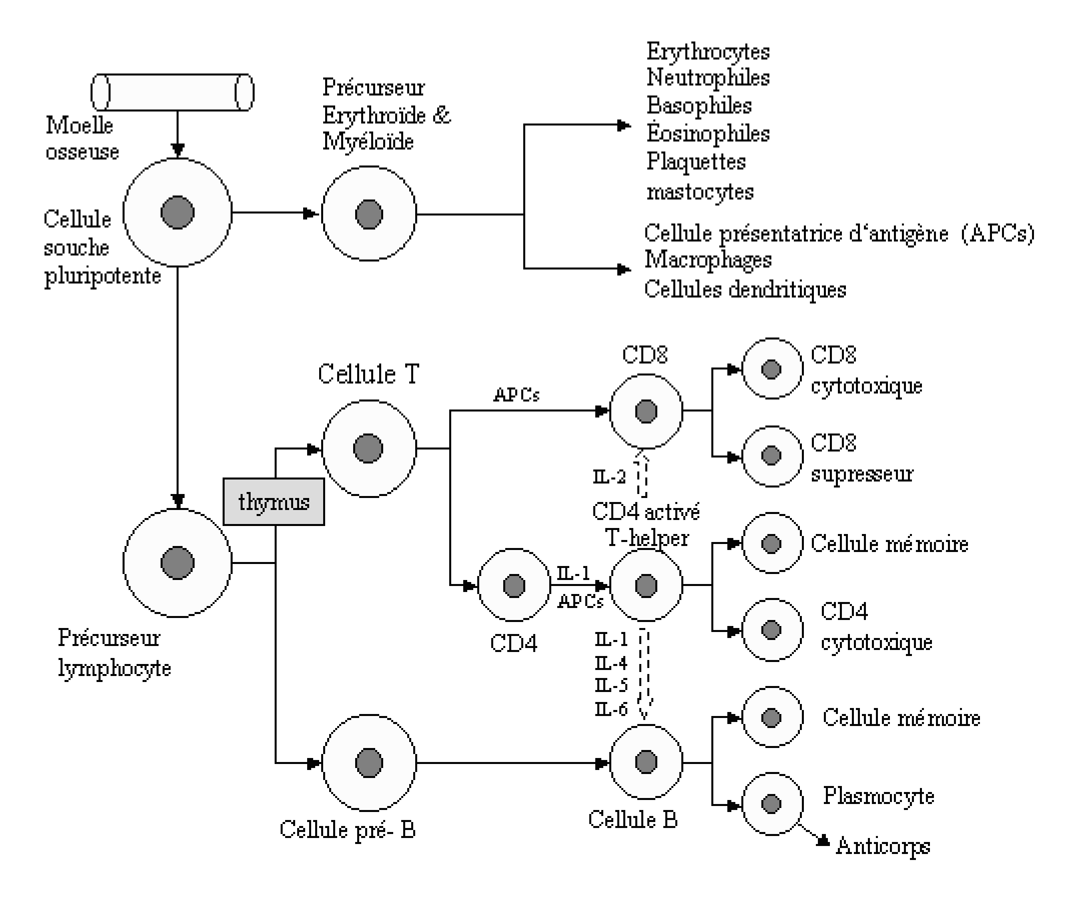


Figure 4 Population cellulaires impliquées dans la réponse immune



Tableau 2 2-Cytokines dans la réponse immune

Cytokines	Effets
Interleukine-1 (IL-1)	Stimule la production de cellules souches & précurseurs lymphocytaires
Interleukine-2 (IL-2)	Stimule la prolifération T & la génération de T-killer
Interleukine-3 (IL-3)	Stimule la prolifération lignée myéloïde & Lymphocytes B & T
Interleukine-4 (IL-4)	Activation B & T + macrophages
Interleukine-5 (IL-5)	Génération d'éosinophiles par la moelle osseuse
Interleukine-6 (IL-6)	Stimule prolifération médullaire et plasmocytes
Interleukine-7 (IL-7)	Stimule prolifération B & T en synergie avec IL-2
Interleukine-8 (IL-8)	Facteur chemotactique pour les neutrophiles et lymphocytes B & T
Interleukine-9 (IL-9)	Stimule la prolifération des mastocytes
Interleukine-10 (IL-10)	Inhibition des lymphocytes T
Interleukine-11 (IL-11)	Action synergique avec IL-3
Interleukine-12 (IL-12)	Action synergique avec IL-2
Interféron alpha (INF-α)	Activation macrophages, lymphocytes T et natural killer
Interféron gamma (INF-γ)	Activation des macrophages et lymphocytes T ; augmente expression MHC
Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)	Stimule la prolifération médullaire et l'activation des cellules présentatrice d'antigène
Tumor necrosis factor (TNF-α, β)	Effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales ; stimulant de l'inflammation



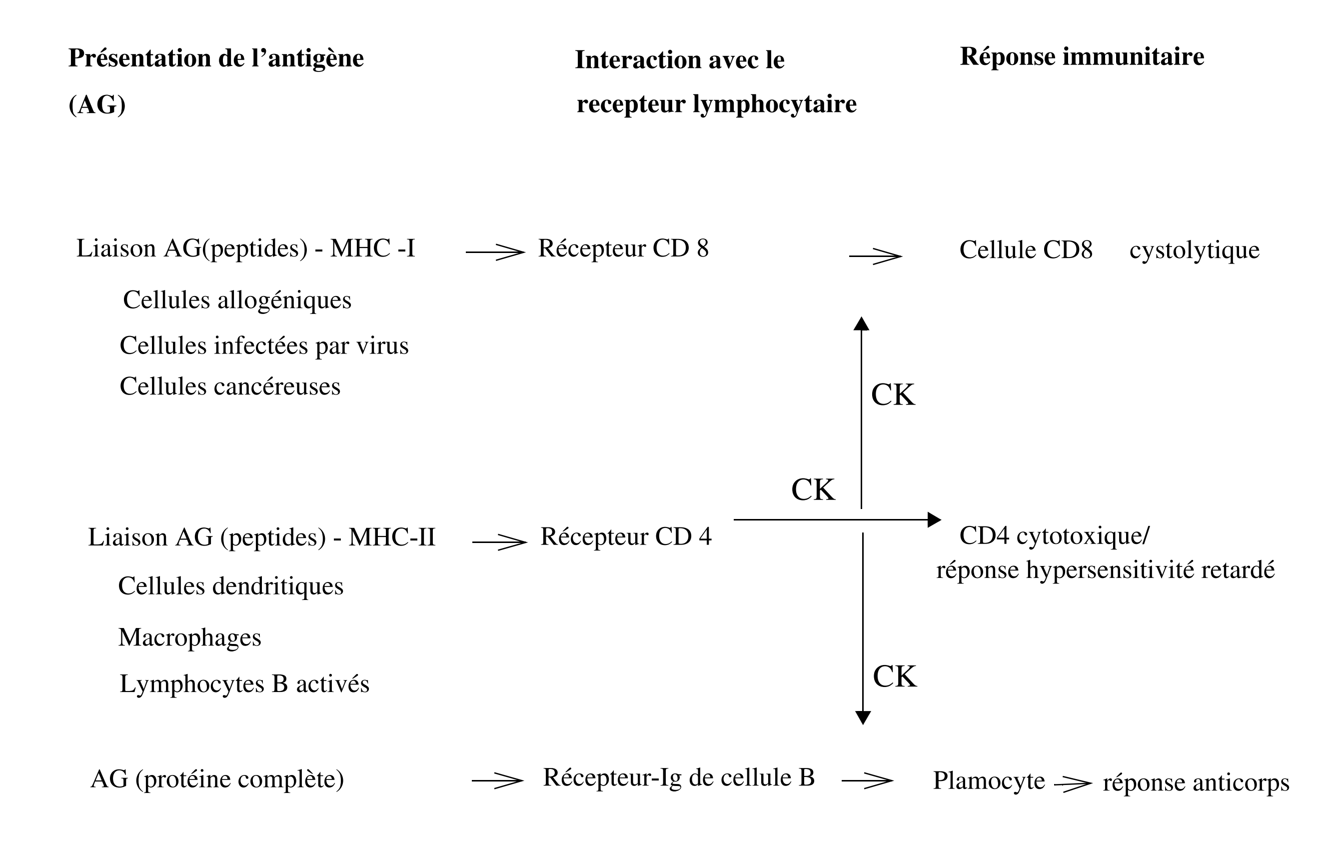


Figure 5 Etapes de la réponse immune

20.3.2 Immuno-pharmaco : immunosuppression

L'immuno-suppression est recherchée principalement dans trois indications (i) la transplantation d'organe (ii) les maladies auto-immunes (iii) la maladie hémolytique rhésus-dépendant du nouveau né.
Les principes généraux suivants gouvernent l'obtention d'une bonne efficacité clinique immuno-suppressive.

1. La réponse primaire peut-être plus facilement et plus efficacement contrôlée que le réponse secondaire. Une fois la mémoire immunologique établie à l'égard de l'antigène, la thérapeutique immunosuppressive est en générale d'une efficacité modeste.
2. Les agents immunosuppresseurs ne produisent pas les mêmes effets sur toutes réponses immunes. Les doses nécessaires pour bloquer la réponse à un antigène donné peuvent être différentes pour un autre antigène.
3. L'inhibition de la réponse immune est plus facilement obtenue si la thérapeutique immuno-suppressive est débutée avant l'exposition à l'immunogène.



20.3.2.1 Indication de la thérapeutique immuno-suppressive

La transplantation d'organe

Les progrès dans la transplantation d'organe sont très largement lié au développement de traitements efficaces prévenant le rejet de greffe. Initialement, les produits anti-mitotiques non spécifiques ont été utilisés, azathioprine (antimétabolique) et cyclophosphamide (alkylan), associés à la corticothérapie (prednisone). L'imunosuppression obtenue par cette association expose aux effets secondaires des anti-mitotiques, incluant des infections opportunistes majorées par la présence de corticoïdes. L'introduction de la cyclosporine et plus récemment du tacrolimus a permis d'obtenir une meilleur tolérance du traitement immunosuppresseur ainsi qu'une plus grande efficacité de la prévention du rejet de greffe.

Prévention de la maladie hémolytique Rh-dépendant du nouveau né

Les mères rhésus négatif (antigène RhD-) développent une réponse anticorps anti-D à la suite d'une première exposition antigénique lors d'une grossesse avec un enfant Rh+, généralement au moment de l'accouchement (ou avortement ou contact sanguin). Les grossesses ultérieures seront alors à risque de voir se développer une érythroblastose fœtal par transfert des anticorps anti-D au fœtus durant le troisième trimestre. Les immunoglobulines Rh(D) sont capables de bloquer le montage de la réponse immune lorsqu'elles sont administrées chez la mère rhésus négative lors de la première exposition à l'antigène D. Les Igs anti-D humaines, données dans les 72h suivant l'accouchement (ou avortement), suppriment la réponse immune à une exposition ultérieure à l'antigène (deuxième grossesse). Cette thérapeutique a permis de prévenir avec succès la maladie hémolytique Rh dépendant du nouveau né même dans le cas de grossesses multiples.

Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont dues à la reconnaissance par le système immunitaire d'une protéine endogène en tant que protéine étrangère. La conséquence est la destruction des cellules exprimant la protéine conduisant à des lésions tissulaires et des troubles fonctionnels. L'efficacité des thérapeutiques immunosuppressives dans les maladies auto-immunes est très variables, en générale moins satisfaisante que pour la transplantation d'organe. L'avènement de nouveaux traitements tels que les produits visant à inhiber l'activité TNF (TNF : Tumor Necrosis Factor) impliquée dans l'inflammation a modifié le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde ou de la maladie de Crohn (anti-TNF- : etanercept et infliximab).

Effets indésirables généraux des immuno-suppresseurs

La conséquence première de l'immuno-suppression est la baisse des défenses immunes à l'égard des infections, virales, bactériennes, mycosiques ou parasitaires. Les patients immuno-déprimés seront exposés à des infections de toutes sortes incluant des agents généralement non pathogène (infections opportunistes). Une autre conséquence est la baisse du contrôle des néoplasmes par le système immunitaire et la survenue fréquente de lymphomes.

20.3.2.2 Médicaments immuno-suppresseurs

Ils sont classés en quatre classes : (i) cyclosporine et tacrolimus, (ii) corticoïdes, (iii) cytotoxiques, (iv) anticorps et apparentés.



CYCLOSPORINE A

La cyclosporine A est un produit peptidique d'origine fungique *(Tolypocladium inflatum Gams)*. C'est un produit clef dans la transplantation d'organe où il est utilisé en association avec les corticoïdes. C'est le premier facteur responsable des progrès en transplantation d'organe - 80 % de survie du greffon à 3 ans dans la greffe rénale.

Mode d'action

La cyclosporine A possède un effet inhibiteur très spécifique sur la réponse T dépendante, supprimant la réponse cellulaire primaire à l'antigène. Après fixation sur un récepteur intra-cytoplasmique, la cyclophiline, elle bloque la voie d'activation calcineurine dépendante et par conséquent la transcription et l'expression génique des cytokines nécessaires à la réponse immune. En particulier la cyclosporine A inhibe la production d'IL-2 et d'INF-γ, ainsi que l'expression des récepteurs à l'IL-2. L'inhibition de l'activation T lymphocytaire conduit à la suppression de la réaction à médiation cellulaire mais aussi de la réaction à médiation humorale T dépendante.

Voie d'administration et métabolisme

C'est une substance très lipophile et hydrophobe et doit donc être solubilisé avant usage parentéral. La cyclosporine A peut-être administrée par voie orale mais sa bio-disponibilité est pauvre (20-50 %). La cyclosporine A est accumulée dans les érythrocytes (50 à 60 %) et les leucocytes (10 à 20 %). La 1/2 vie apparente de la cyclosporine A est de 6 heures ; elle est métabolisée au niveau hépatique par le système cytochrome P450-3A et éliminée principalement par voie biliaire. En présence d'une insuffisance hépatique la dose doit être ajustée.

Effets indésirables

La cyclosporine A présente principalement une *toxicité rénale* (75 % des patients) ; la dose doit toujours être ajustée en fonction de la clearance à la créatinine. C'est la cause principale de modification ou d'arrêt de traitement. Les autres effets indésirables inclus, une *hypertrophie gingivale*, un *hirsutisme*, une hypertension. Ce produit présente également une neurotoxicité, une hépatotoxicité, et une toxicité gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhée, anorexie et douleurs abdominales).

20.3.3 Immuno-phaarmaco : immuno-stimulant

L'immuno-stimulation est recherchée principalement dans trois situations cliniques : (i) les états d'immunodéficience (SIDA), (ii) les infections chroniques, (iii) le cancer. Les deux principale limites de ces traitements sont (i) le peu de spécificité de l'effet obtenu conduisant à une stimulation généralisée du système immunitaire responsable d'une tolérance médiocre, (ii) une magnitude d'effet thérapeutique relativement faible.

Cytokines

Le terme de cytokines désigne un groupe hétérogène de protéines produites par les cellules de la lignée blanche. Elles ont un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire et l'hématopoïèse. La table 2 liste les principales cytokines identifiées à ce jour. Les principales cytokines utilisées en thérapeutique sont le G-CSF et GM-CSF (respectivement, granulocyte colony stimulating factor & granulocyte-macrophage colony stimulating factor), L'IL-2 et les interférons (α, β, γ). Ce sont des produits issues des biotechnologies du



DNA recombinant.

20.3.4 Interleukine II (proleukine)

C'est une cytokine recombinante humaine (IL2-rh), utilisée pour sont action sur la stimulation de la croissance des cellules T helper et T cytotoxique.

Mode action et indication

Par liaison aux récepteurs à l'IL2 des cellules immunitaires répondeuses à un stimulus antigénique, il induit leur prolifération et différenciation en T-helper et T-cytotoxique (LAK : lymphocyte activated killer). Il induit également la prolifération des cellules B, stimule l'activité des macrophages et augmente la toxicité des cellules NK (natural killer). L'IL2 est également inducteur de l'interféron α (INF-α). A ce jour, l'IL2 a deux indications qui sont (i) le *cancer du rein métastatique* pour lequel il est rapporté 15 % de réponses objectives et (ii) le *mélanome malin métastatique* pour lequel 17 % de réponses objectives sont rapportées.

Voie d'administration et métabolisme

L'IL2 est administrée par voie intra-veineuse. La 1/2 vie plasmatique est courte de l'ordre de 1h. Le produit est métabolisé au niveau rénal par l'épithélium du tube contourné proximal. Il n'est pas observé d'anti-corps circulants neutralisants.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables inclus les fuites vasculaires capillaires conduisant à des œdèmes (pulmonaire) et une hypotension dans 75 % des patients, un syndrome inflammatoire se traduisant par un syndrome grippal (fièvre, frisson, arthralgie), une arythmie cardiaque, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), et des troubles psychiatrique associant confusion et dépression ; au plan hématologique il peut-être observé une anémie, une thrombocytopénie et une granulopénie.

20.3.5 Les interférons α, β, γ

Les interférons utilisées en thérapeutique sont des protéine recombinantes humaine possédant les mêmes propriétés que les cytokines naturelle, incluant activité anti-viral, anti-proliférative (anti-mitotique) et immuno-modulatrice. Trois principales classes sont identifiées à ce jour : INF-α (comportant plus de 24 sous-types) et l'INF-β toutes deux d'origines leucocytaire et fibroblastique, et INF-γ produit par les lymphocytes T activés.

Activité biologique

à faible dose ils augmentent tout trois l'activité cytotoxique des lymphocytes activés mais à forte dose l'INF-β inhibe la prolifération B & T. Les trois classes inhibent la réplication virale essentiellement en bloquant la transcription de l'ARN viral. Les INFs α et β ont une activité anti-mitotique.

Indication

L'INF-α-2b (ROFERON) a reçu une indication dans la leucémie à tricholeucocytes, la



LMC, le Kaposi, le mélanome, le cancer du rein, l'hépatite B et C. l'INF-β-1a (BETASERON) a reçu une indication dans la Sclérose en Plaque (effet immunosuppresseur). L'INF-γ a reçu une indication dans la lymphogranulomatose chronique.

Administration et métabolisme

Il sont administrés par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Les produits sont éliminés avec une 1/2 vie plasmatique apparente de 5 heures. Les interférons sont métabolisées au niveau de l'épithélium rénale et éliminées par voie rénale. Dans 25 % des cas, l'administration répétée d'interféron donne lieux à la production d'anti-corps neutralisant.

Effets indésirables

Essentiellement un syndrome grippal (fièvre, myalgie, arthralgie) et thrombopénie



Chapitre 21

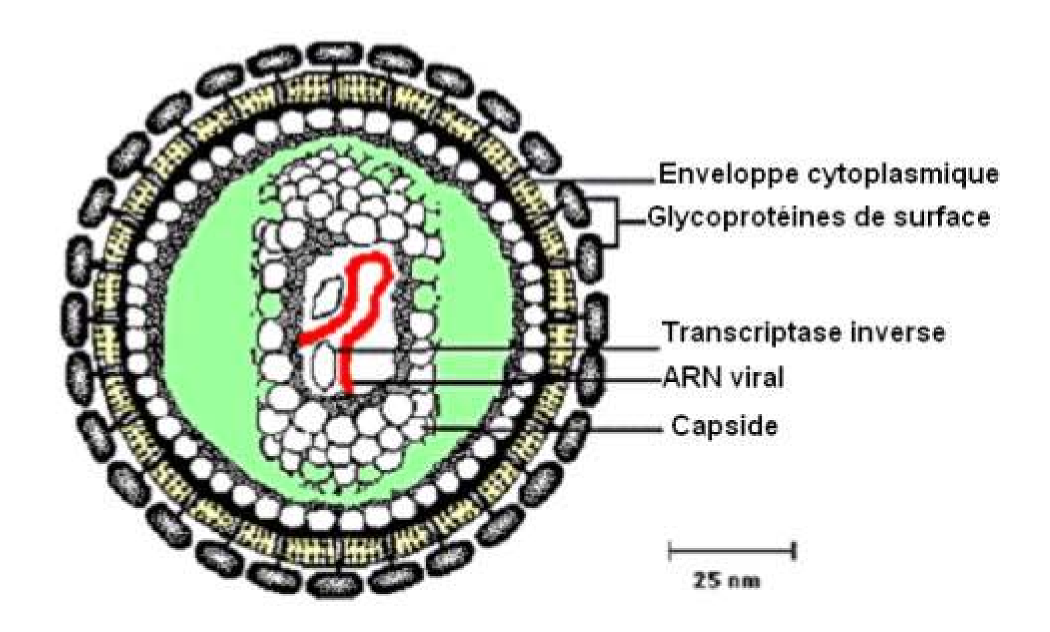
Anti-rétroviraux

21.1 Présentation des rétrovirus

21.1.1 Définition

Les virus sont des agents infectieux qui se reproduisent dans le milieu intra-cellulaire d'une cellule hôte. Ils peuvent être classés en fonction de la nature de leur génome (ADN ou ARN).
Les rétrovirus possèdent un ARN de haut poids moléculaire et sont caractérisés par la présence d'une enzyme (la transcriptase inverse) qui permet de transcrire l'ARN viral en ADN pro-viral. Cet ADN pro-viral peut ensuite s'intégrer dans le génome de la cellule hôte.





Représentation de la structure d'un rétrovirus

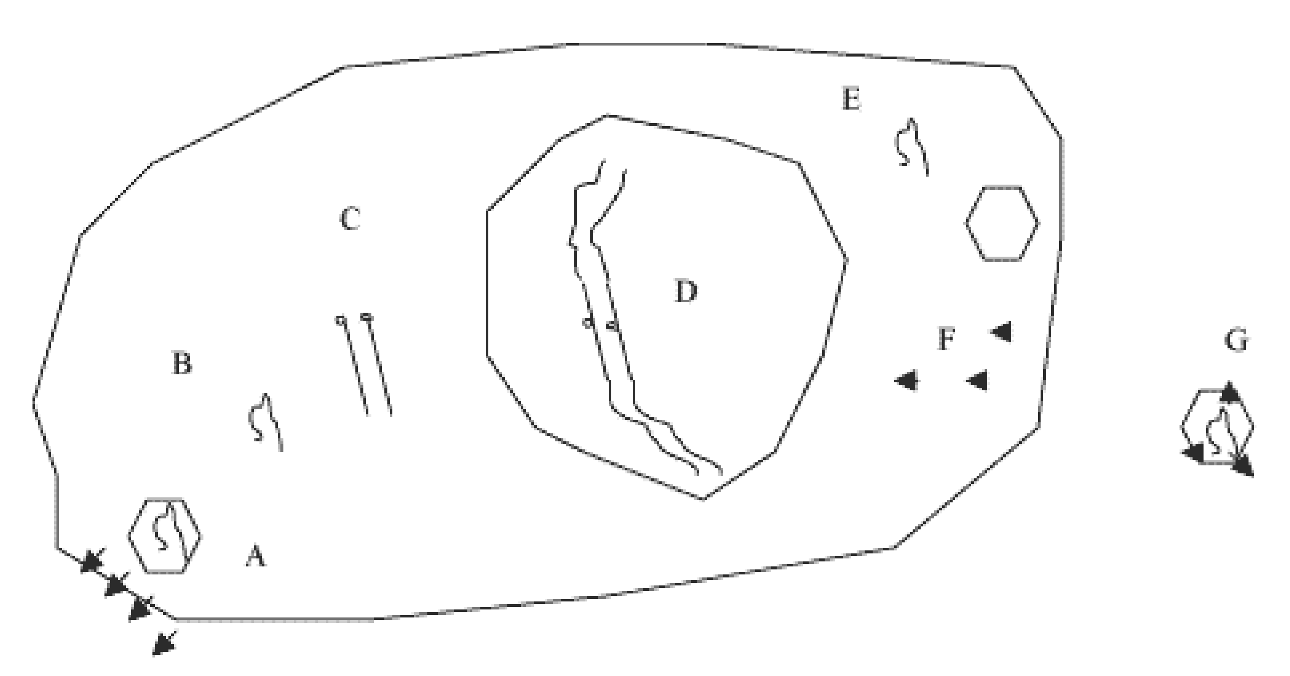
Les Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1 et -2) sont les rétrovirus les plus fréquents et les plus pathogènes puisqu'ils sont responsables de la survenue du SIDA.
Les autres rétrovirus (Lentivirus, Onchovirus type HTLV) sont beaucoup plus rares.
On sous-entend donc par médicaments anti-rétroviraux, ceux qui luttent contre l'infection par VIH.

21.1.2 Cycle de l'intégration et de la reproduction du rétrovirus VIH

Les rétrovirus pénètrent dans la cellule hôte par un système d'endocytose impliquant une reconnaissance entre une glycoprotéine de surface du rétrovirus et un récepteur membranaire spécifique de la cellule hôte. Le virus du VIH reconnaît spécifiquement le récepteur CD4 exprimé à la surface de lymphocytes T helper.
Une fois pénétré dans le cytoplasme, l'ARN est converti en ADN double brin à l'intérieur de la capside. L'ADN produite, dit pro-viral, est ensuite transporté au sein du noyau et vient s'incorporer sous l'effet d'une enzyme (intégrase) dans l'ADN de la cellule hôte. L'incorporation pourrait se faire dans des zones préférentielles du génome hôte mais il n'existe pas de site spécifique d'intégration. Par la suite, la transcription de cet ADN pro-viral se fait en utilisant la machinerie enzymologique du noyau de la cellule hôte. Ceci permet la production d'ARN messagers produisant les protéines constitutives du rétrovirus d'une part et la réplique du matériel génomique viral d'autre part.



L'ensemble fabriqué reconstitue un nouveau virus produit par bourgeonnement de la membrane de la cellule hôte.



A. Pénétration dans le cellule
B. Isolement du RNA
C. Fabrication d'ADN pro-viral par la Transcriptase inverse
D. Incorporation du DNA transcrit
E. Synthèse de nouveaux RNA
F. Synthèse de la capsule et des antigènes de surface
G. Excrétion de rétrovirus

21.1.3 Conséquences de l'infection rétrovirale à VIH

L'infection à VIH est une infection chronique qui touchent les cellules hôtes porteuses du récepteur CD4 c'est à dire les lymphocytes T mais aussi les monocytes - macrophages.
Une fois intégré, le rétrovirus commence son cycle de réplication aboutissant à la production de nouvelles particules virales (quantifiable en dosant la charge virale). Cette réplication aboutit à la mort lente des cellules infectées soit par mécanisme direct (lyse cellulaire) soit par mécanisme indirect.
La disparition des lymphocytes CD4 (quantifiable sur le nombre de CD4) se traduit par un déficit immunitaire induisant la survenue d'infections opportunistes et de néoplasies (stade SIDA).

21.1.4 Objectif du traitement anti-rétroviral

L'objectif idéal serait de pouvoir d'une part prévenir l'infection et d'autre part guérir les cellules infectées. Mais l'incorporation aléatoire de l'ADN pro-viral au sein du génome hôte rend ceci diffi-



cile. C'est donc souvent un contrôle de l'infection qui est recherchée c'est à dire un blocage de la réplication virale, l'infection restant latente dans les cellules hôtes.
Les différentes cibles possibles des thérapies anti-rétrovirales découlent directement du cycle de réplication du VIH :

a. Inhiber la fusion VIH-CD4 = Pentafusidine (en développement)
b. Inhiber la Transcriptase inverse = Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques / Non nucléosidiques
c. Inhiber l'intégration de l'ADN pro-viral = non disponible
d. Inhiber la transcription de l'ADN pro-viral = non disponible
e. Inhiber l'assemblage des protéines virales transcrites afin d'empêcher le relargage de virus infectants = Inhibiteurs de protéases.

En pratique, les médicaments anti-rétroviraux disponibles appartiennent à 2 grandes catégories : Les inhibiteurs de transcriptase inverse et les anti-protéases

21.2 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

21.2.1 Mécanisme d'action

Ce sont les permiers anti-rétroviraux développés. Ils sont actifs sur VIH-1 et -2.
Ce sont des analogues de bases nucléiques.
Ils nécessitent pour être actifs d'être phosphorylés dans le milieu intra-cellulaire. Ils rentrent ensuite en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse et inhibent l'action de cette dernière. Ils bloquent ainsi la fabrication d'ADN pro-viral.
Néanmoins, des résistances sont observées, notamment à cause de la survenue de mutations de la transcriptase inverse.

21.2.2 Principales caractéristiques des médicaments disponibles

Zidovudine (ou AZT) = Rétrovir®

- Analogue de la thymidine
- Pharmacocinétique
  - Bonne résorption digestive
  - Elimination rénale



— Passage trans-placentaire

- Effets indésirables

— Nombreux et variés
— Toxicité hématologique : neutropénies, leucopénies, anémies
— Manifestations digestives : nausées vomissements, diarrhées, pancréatites, atteintes hépatiques

Zalcitabine (ou ddC) = Hivid®

- Analogue de la cytosine
- PK

— Elimination rénale

- Effets indésirables

— Neuropathies périphériques
— Pancréatites

Didanosine (ddI) = Videx®

- PK

— Très sensible au PH gastrique / Administration à jeun

- Effets indésirables

— Neuropathies périphériques
— Pancréatites

Stavudine (d4T) = Zerit®

- Analogue de la thymidine
- PK

— Elimination rénale

- Effets indésirables

— Neuropathies périphériques
— Pancréatites

Lamivudine (3TC) = Epivir®

- Analogue de la cytidine
- Active sur les souches résistantes à l'AZT
- Action synergique sur l'inhibition de la réplication
- PK : élimination rénale
- Effets indésirables :

— Acidose lactique
— Pancréatite
— Toxicité hémato



Abacavir (ABC) = Ziagen®

- PK
  - Métabolisation hépatique
  - Elimination rénale
- Effets indésirables
  - Hypersensibilité grave ++ (3 % des patients) pour laquelle pourrait exister une prédisposition génétique

21.2.3 Populations particulières & Adaptation

Ces médicaments sont éliminés par voie rénale. Leur posologie doit donc être ajusté chez le sujet insuffisant rénal ce qui est assez fréquemment rencontré chez le sujet VIH compte-tenu de la possibilité de néphropathie induite par le VIH.

21.2.4 Stratégies d'utilisation

Les INTI sont responsables de baisse de la charge virale modérée. Leur action est transitoire avec possibilité d'apparition de résistances.
Ils sont souvent associés entre eux ou aux inhibiteurs de protéases.
Des associations d'INTI ont été développées afin de limiter le nombre de prise de médicaments quotidiennes et de renforcer l'observance :

- AZT + 3 TC = Combivir®
- AZT + 3TC + ABC = Trizivir®

Leur posologie pourront être adaptées en fonction des résultats jugés sur le niveau après traitement de la charge virale et du nombre de CD4.

21.2.5 Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

Il s'agit de médicament fonctionnant de la même manière que le INTI (analogues de nucléotides) mais qui possèdent déjà une phosphorylation.
Leur demi-vie intra-cellulaire est beaucoup plus longue que les INTI.
Le seul représentant actuel de cette classe est le Ténofovir.
Son élimination est rénale. Il est de plus responsable de toxicité tubulaire rénale.



21.3 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

21.3.1 Mécanisme d'action

Ils ne sont actifs que sur VIH de type 1.
Ils inhibent la transcriptase inverse du VIH-1 par liaison directe en perturbant le site catalytique de l'enzyme.
Développement fréquent de mutants résistants.

21.3.2 Principales caractéristiques des médicaments disponibles

Il existe 2 médicaments dans cette classe :

- Névirapine = Viramune®
- Efavirenz = Sustiva®

Leur efficacité a été testée en association à d'autres traitements anti-rétrovirales notamment INTI.
Leur pharmacocinétique est caractérisée par un métabolisme important par le cytochrome p450 3A4, voie de métabolisme de nombreux autres médicaments. Ils sont aussi inducteurs du CYP 3A4 et sont donc responsables d'interactions médicamenteuses.
Leur élimination est rénale.
Les principaux effets secondaires sont :

- Eruptions cutanéo-muqueuses (névirapine)
- Hépatites
- Troubles neurologiques de type vertige, trouble du sommeil (Efavirenz)

21.4 Inhibiteurs de protéases (IP)

21.4.1 Mécanisme d'action

Ils agissent sur VIH -1 et -2, dans une proportion variable selon les molécules.
Les IP sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles de ces enzymes. Ceci entraîne la production de particules virales immatures et non infectieuses.



A la différence des INTI, ils ne nécessitent pas d'activation métabolique intra-cellulaire et sont donc actifs dans les cellules au repos.
Arrivés au milieu des années 90, les IP ont modifié le pronostic de la maladie grâce à un effet très important et potentialisateur de l'effet des INTI sur la réplication virale. Ceci a été la source des « tri thérapies » associant 2 INTI et 1 IP. Ils ne doivent par contre pas être utilisés seuls car les virus du VIH deviennent alors rapidement résistants. Les résistances se développent aussi en cas d'interruption et de reprise de traitement (point important en cas d'observance douteuse).

21.4.2 Principales caractéristiques des IP

	PK	Effets Indésirables	**Commentaires**
Indinavir **Crixivan®**	Métabolisation CYP 3A4 Faible élimination rénale	Lithiase urinaire par cristallisation in situ	Hydratation abondante (>1.5 l/j) nécessaire
Ritonavir **Norvir®**	CYP 3A4 et 2D6 Inhibition de la P-glycoprotéine	Diarrhée	Souvent utilisée en association Prise pendant les repas
Saquinavir **Invirase®** **Fortovase®**	Métabolisme important par 3A4 Effet de premier passage important et mauvaise biodisponibilité	Troubles digestifs Hématomes	Prise 2 heures après les repas
Nelfinavir **Viracept®**	Métabolisme ++ (3A4, 2C19, 2C9, 2D6)	Diarrhée (25 %)	1 Métabolite actif (M8) Prise au cours des repas
Amprénavir **Agenerase®**	Métabolisme (3A4)	Troubles digestifs Eruptions cutanées	-
Lopinavir + Ritonavir **Kaletra®**	Métabolisme 3A4 Fort inhibiteur 3A4	Troubles digestifs Eruptions	La faible dose de ritonavir permet de ralentir le métabolisme du lopinavir

Les IP sont tous fortement métabolisés pouvant être responsables d'interactions médicamenteuses. Il n'y par contre pas d'adaptation posologique particulière en cas d'insuffisance rénale.
Par ailleurs, les IP sont tous responsables d'effets indésirables propres qui consistent en lipodystrophies (troubles de la répartition des graisses avec fonte du tissu adipeux sous-cutané du visage et des membres et augmentation de la graisse viscérale) et de troubles métaboliques lipidiques et glycémiques. Ceci pourrait se traduire par une augmentation du risque cardio-vasculaire à plus long terme même si on ne peut écarter un effet direct pathogène à long-terme du VIH.



21.5 Stratégie thérapeutique

Il s'agit presque toujours d'une poly-thérapie afin d'éviter l'émergence de résistance et de potentialiser les effets anti-rétroviraux.
Les choix dépendent :

- du statut « naïf » ou déjà traité du patient (évaluation du risque de résistance)
- du terrain (néphropathie et insuffisance rénale, co-médication, femme enceinte…)
- des circonstances par rapport à la découverte de la maladie (contamination récente vs infection ancienne)

L'efficacité se juge sur l'évolution clinique et biologique à l'aide :

- du niveau de charge virale (nombre de copies / ml)
- du nombre de lymphocytes CD4+

La tolérance au traitement et l'observance sont des points fondamentaux. D'une part, ces traitements lourds sont responsables de nombreux effets indésirables pouvant être responsables d'arrêt de traitement. D'autre part la non-compliance est un facteur d'émergence de résistance.
Le développement d'association a pour objectif d'améliorer la compliance au traitement

